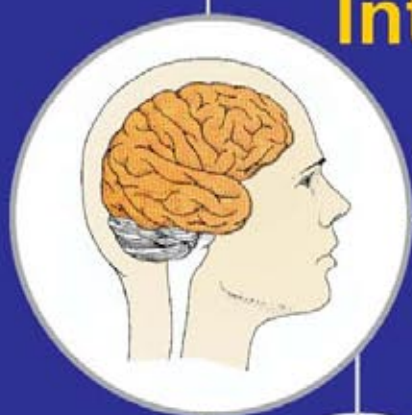


Marcus Lira Brandão

As bases biológicas do comportamento

Introdução à neurociência



REVISADO



€ . P . U .

As Bases Biológicas do Comportamento: Introdução à Neurociência

Marcus Lira Brandão



AUTOR

MARCUS LIRA BRANDÃO

Professor Titular do Departamento de Psicologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo — FFCLRP (USP)

COLABORADORES

NORBERTO CYSNE COIMBRA – Capítulos I, II e III

Professor Assistente Doutor do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP)

JOSÉ GERALDO MILL – Capítulo II

Professor Adjunto do Departamento de Ciências Fisiológicas do Centro Biomédico, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

JOÃO-JOSÉ LACHAT – Capítulo I

Professor Assistente Doutor do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP)

SILVIO MORATO DE CARVALHO – Capítulo V

Professor Associado do Departamento de Psicologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP), Universidade de São Paulo (USP)

CARLOS EDUARDO DE MACEDO – Capítulo III

Pesquisador do laboratório de Neuropsicofarmacologia do setor de Psicobiologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP), Universidade de São Paulo (USP)

MANOEL JORGE NOBRE – Capítulo VI

Pesquisador do laboratório de Neuropsicofarmacologia do setor de Psicobiologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP), Universidade de São Paulo (USP)

DANIEL MACHADO VIANA – Capítulo I

Pesquisador do laboratório de Neuropsicofarmacologia do setor de Psicobiologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP), Universidade de São Paulo (USP)

Equipe Técnica:

Design gráfico: Julio Cesar de Matos e Clic Foto & Vídeo

Créditos das figuras de abertura dos capítulos

Fig 1.0 - À esquerda, um esquema anatômico traçado por Andreas Versalius em 1543. À direita, tomografia computadorizada de uma seção craniana transversal.

Fig 5.0 - “Os bebedores”, por Vincent Van Gogh, Museu de Arte de Chicago (EUA).

Fig 7.0 - “Apocalipse neuronal”, S. Carcassone.

As demais figuras de abertura são de autoria de Clic Foto& Vídeo.

Capa: Departamento de Arte da Editora Pedagógica Universitária.

ISBN 85-12-40630-5

Sumário

Prefácio	VI
Capítulo I – Noções básicas de neuroanatomia	1
Capítulo II – Noções básicas de neurofisiologia	23
Capítulo III – Controle da postura e do movimento	43
Capítulo IV – Comportamento reprodutivo	65
Capítulo V – Comportamento alimentar	81
Capítulo VI – Aprendizagem e memória	97
Capítulo VII – Comportamento emocional	119
Capítulo VIII – Mecanismos básicos e aspectos motivacionais da dor	145
Capítulo IX – Atenção	165
Capítulo X – Pensamento	179
Capítulo XI – Linguagem	199
Capítulo XII – Consciência	213
Índice Remissivo	233

Capítulo I – Noções básicas de neuroanatomia.

Aspectos estruturais. Divisão do Sistema nervoso. Critérios anatômicos. Critérios embriológicos. Medula espinhal. Tronco encefálico. Bulbo. Ponte. Mesencéfalo. Cerebelo. Diencefalo. Tálamo e Subtálamo. Hipotálamo e Hipófise. Telencéfalo. Córtex Cerebral. Corpo Caloso. Septo e Hipocampo. Bulbos Olfatórios. Amígdala. Núcleos da Base. Sistema Ventricular. Sistema Nervoso Autônomo. Irrigação do sistema nervoso central. Imagem cerebral. Tomografia computadorizada. Tomografia por emissão de pósitons (TEP). Avaliação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC). Imagem por ressonância nuclear magnética. Bibliografia.

Capítulo II – Noções básicas de neurofisiologia.

Neurônios. Glia. Sinapses. Propriedades bioelétricas da membrana. Potencial de repouso. Bomba de sódio. Potencial de ação. Transmissão Sináptica. Evidências da transmissão neuro-humoral. Mediadores químicos. Sinapses excitatórias e inibitórias. Principais neurotransmissores. Acetilcolina. Aminas biogênicas. Aminoácidos. Neuropeptídeos. Transmissão sináptica multimídia ou cotransmissão. Ação pré e pós-sináptica. Bibliografia.

Capítulo III – Controle da postura e do movimento.

Função integrativa da medula. Vias Reflexas. Funções dos centros motores do tronco encefálico. Controle motor pelo córtex cerebral. Sistema piramidal. Lesões do trato piramidal. Controle motor pelo cerebelo. Lesões cerebelares. Núcleos da base. Distúrbios do sistema extrapiramidal. Bibliografia.

Capítulo IV – Comportamento reprodutivo.

Controle hormonal. Hormônios gonadotróficos. Hormônios sexuais. As bases fisiológicas das diferenças entre sexos. Comportamento sexual e emocional. Substrato neural. Comportamento reprodutivo e densidade populacional. Abuso de esteróides anabolizantes. Bibliografia.

Capítulo V – Comportamento Alimentar.

Regulação do comportamento alimentar. Hipotálamo. Fatores motivacionais e sensoriais. Controle hormonal. Controle externo. Neuroquímica. A obtenção do alimento no meio ambiente. Antecipação de necessidades futuras. Custo do acesso à comida. Sede. Distúrbios alimentares. Obesidade. Bulimia. Anorexia Nervosa. Bibliografia.

Capítulo VI – Aprendizagem e memória.

Classificação dos processos de aprendizagem. Tipos de aprendizagem e memória. Memória declarativa e implícita. Dependência de estado. Plasticidade cerebral. Memória de curta duração. Memória de longa duração. Circuitos e Mecanismos neurais. Distúrbios de memória. Amnésias. Deficiência mental. Bibliografia.

Capítulo VII – Comportamento emocional.

Aspectos evolutivos. Ajustes fisiológicos das emoções. Respostas imediatas. Respostas prolongadas. Registro de indicadores psicofisiológicos das emoções. Teorias das emoções. Teoria de James-Lange. Teoria de Cannon-Bard. Teoria da ativação de Lindsey. Teoria cognitiva-fisiológica. Teoria de Papez. Síndrome da adaptação geral. Substrato neural. Medo. Agressão. Recompensa. Ansiedade. Distúrbios de ansiedade generalizada. Pânico. Distúrbio obsessivo-compulsivo. Fobias. Distúrbio do estresse pós-traumático. Bibliografia.

Capítulo VIII – Mecanismos básicos e aspectos motivacionais da dor.

As vias neurais da dor. Componentes da dor. Teoria da comporta. Aspectos motivacionais da dor. O controle supra-espinhal da dor. Receptores e ligantes opióides. Serotonina e analgesia. Analgesia induzida pelo estresse. Dores crônicas. Classificação. Associação com outras doenças mentais. Tratamento. Bibliografia.

Capítulo IX – Atenção. Formação reticular. Regulação da atividade cortical. Registro dos indicadores da atenção. Testes psicofisiológicos. Medidas Fisiológicas. Habituação. Hiperatividade por deficiência de atenção. Fatores etiológicos. Bibliografia.

Capítulo X – Pensamento. Aspectos evolutivos. Sensação, percepção e imagens mentais. Áreas de associação. Córtex límbico. Córtex parieto-têmporo – occipital. Córtex pré-frontal. Pensamento e ação. Distúrbios do pensamento. Bibliografia.

Capítulo XI – Linguagem.

Aspectos evolutivos. Representação central. Técnicas de estudo. Lateralização funcional dos hemisférios cerebrais. Competição inter-hemisférica. Plasticidade cerebral. Vias neurais. Características da linguagem. Distúrbios da linguagem. Afasias. Gaguez. Bibliografia.

Capítulo XII – Consciência.

Modalidades de consciência. Aspectos evolutivos. Lateralização hemisférica de função. Sono e sonhos. Substrato neural. Cronobiologia. Distúrbios afetivos. Bibliografia.

Prefácio

A neurociência comportamental estuda as bases biológicas ou neurohumorais do comportamento. Esse campo de estudo tornou-se alvo de crescente interesse nos últimos anos à medida que as descobertas em neurociências ganham cada vez maior impacto. Podemos mesmo afirmar que certos ramos das neurociências como a neurobiologia das doenças mentais e as ciências cognitivas não teriam chegado ao estágio de desenvolvimento atual se não tivessem por base os conhecimentos atualmente existentes das bases biológicas do comportamento. A raiz de nossos processos mentais está na organização dos mecanismos neurais a eles subjacentes, na forma que eles se imbricam para determinar o que chamamos de funções mentais superiores. Assim, com o avanço experimentado pelas neurociências nos últimos anos tem-se tornado possível discutir em termos científicos os processos que nos permitem ver, ouvir, sentir, entre outros.

Com as sucessivas descobertas das neurociências mostrando como se interconectam os circuitos e processos cerebrais para produzir as representações do mundo à nossa volta começa a ser desvendado o grande enigma da humanidade que é saber efetivamente quem somos. O cérebro funciona de forma orquestrada, integrando os componentes de um comportamento ou uma função mental. A grande dificuldade está em identificar os componentes destes processos cerebrais que se apresentam em bloco. Na maioria dos casos em que foi possível investigar a natureza de cada componente destes processos observou-se que eles funcionam de forma independente como os componentes de uma orquestra, mas o resultado depende do conjunto dos elementos. Isolar os elementos para entender o todo parece ser o grande desafio que enfrentamos na investi-

gação de como o nosso cérebro funciona. Para isto precisamos fazer as perguntas certas para obtermos as respostas corretas. O reconhecimento pela comunidade científica internacional do dinamismo e do êxito que vêm alcançando as neurociências no Brasil nos orgulha e envaidece. Neste contexto, não devemos medir esforços no sentido de acompanhar e sistematizar todas as informações que surgem visando facilitar o acesso daqueles que se iniciam neste campo de estudo e investigação, atrair o interesse de novos pesquisadores para a área de neurociências no Brasil, e prover uma fonte de dados mínima que seja, mas suficiente para aqueles que pretendem alçar vôos maiores em uma seara que era até bem pouco tempo incipiente no nosso país.

O livro *As Bases Biológicas do Comportamento* destina-se a alunos de Medicina, Psicologia e Biologia, bem como a todos os interessados em neurociências. Para sua compreensão não há necessidade de qualquer conhecimento prévio nesta área do conhecimento. As noções básicas de Neuroanatomia e Neurofisiologia são abordadas nos dois primeiros capítulos e é dada uma explicação para cada termo novo que aparece ao longo do livro. Ao final de cada capítulo é discutido um aspecto clínico associado ao tema em questão. Com isto, pretendemos passar ao aluno que se inicia no estudo das neurociências a importância dos conhecimentos básicos da Psicobiologia para a compreensão das doenças mentais.

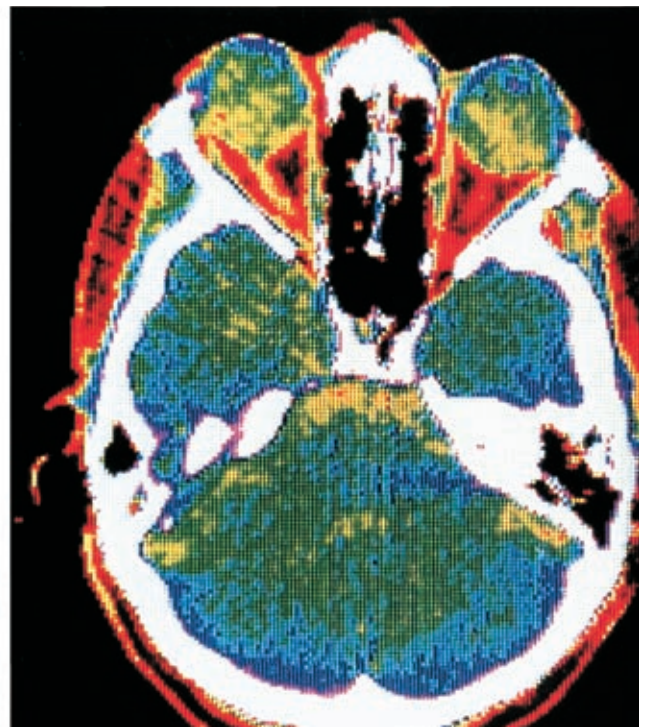
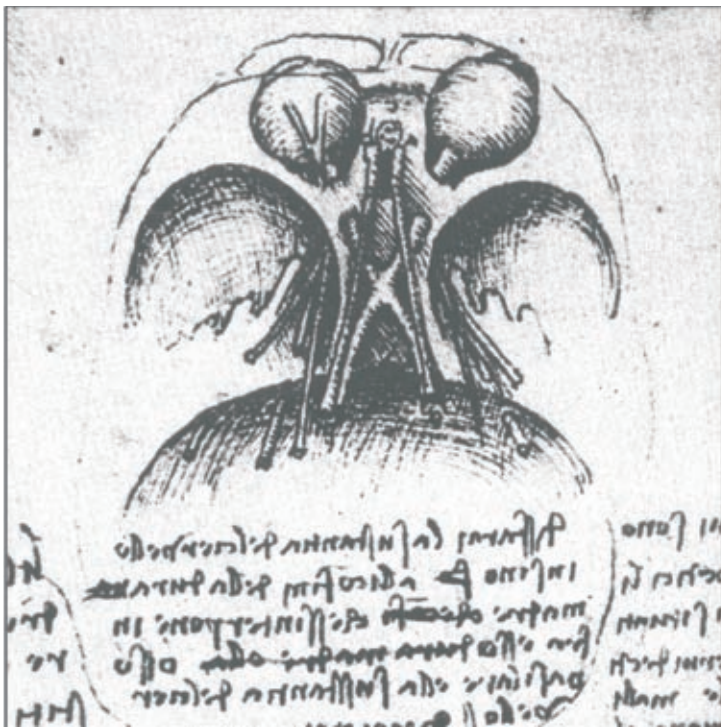
Uma sinopse dos capítulos desse livro estão disponíveis no sítio www.psicobio.com.br

Esta publicação no formato atual de livro eletrônico foi amplamente revisada e alguns capítulos expandidos em relação à publicação impressa de 2004.

Marcus Lira Brandão

CAPÍTULO I

NOÇÕES BÁSICAS DE NEUROANATOMIA



Antes de iniciarmos o estudo da Psicobiologia propriamente dita, é indispensável um conhecimento básico da anatomia do sistema nervoso central (SNC).

Nos animais multicelulares mais avançados, os receptores que captam as informações do meio externo podem se localizar a uma considerável distância dos órgãos efetores. É evidente, portanto, a necessidade de um sistema que transmita a informação rápida e efetivamente por longas distâncias. Para preencher este requisito destacam-se células que se especializaram e se organizaram para agir como canais de comunicação entre os receptores sensoriais, de um lado, e os efetores, de outro. O conjunto dessas células ou neurônios compreende o sistema nervoso. Para conhecer o funcionamento do SNC é necessário identificar as estruturas que o compõem, sua organização espacial e tornar-se familiar com a terminologia empregada em neuroanatomia.

A maioria dos termos usados para denominar estruturas específicas no sistema nervoso é originada do grego ou latim ou, então, de nomes dos cientistas que primeiro descreveram-nas. Por isso, em um primeiro momento, a aprendizagem da neuroanatomia sugere o aprendizado de uma nova língua. No entanto, como há uma predominância de termos derivados do latim, isto termina por facilitar nossa aprendizagem, em vista da correspondência direta que têm com a língua portuguesa. Neste capítulo, estudaremos a organização do SNC tentando, sempre que possível, estabelecer um papel funcional para a estrutura ou circuito neural abordado. Devemos, entretanto, deixar claro que o sistema nervoso não é apenas uma grande rede de comunicações. As células nervosas podem também selecionar, integrar e armazenar informações. Além disto, certas células ou grupo de células podem espontaneamente gerar padrões de atividade que contribuem para o comportamento global do animal.

1.1. ASPECTOS ESTRUTURAIS

O SNC, constituído pelo encéfalo e medula espinal, está coberto por três meninges: dura-máter, aracnóide e pia-máter. Anatomicamente, ele está organizado ao longo dos eixos rostrocaudal e dorsoventral. Se considerarmos um vertebrado simples, como um anfíbio por exemplo, é fácil entender o significado destas palavras. Rostral significa “em direção ao nariz” (do latim *rostrum*), caudal quer dizer “em direção à cauda” (mesmo termo em latim), dorsal “em direção ao dorso” (do latim *dorsum*), e ventral “em direção ao abdome” (do latim, *venter*). Como no homem existe uma flexão do SNC na junção do

tronco encefálico e diencéfalo (na altura da base do crânio), para caracterizar a localização de uma determinada estrutura é necessário primeiro situá-la em relação a esta junção ou flexão, ou seja, se está acima ou abaixo dela. Se estiver acima, rostral quer dizer em direção ao nariz, caudal em direção à nuca, dorsal em direção ao topo da cabeça, e ventral em direção à mandíbula. Se a estrutura que queremos localizar está abaixo da junção, as associações feitas são: rostral/pescoço, caudal/cóccix, dorsal/costas e ventral/abdome. Observe que neste último caso os termos seguem uma definição similar à que descrevemos acima para os vertebrados inferiores.

A forma como o sistema nervoso se apresenta deve-se a uma organização particular de suas células. Segundo a disposição dos corpos celulares (soma) e dos prolongamentos (axônios) dos neurônios surgem as diversas estruturas neurais características do sistema nervoso central. Os corpos celulares podem constituir *núcleos* quando formam aglomerados mais ou menos esféricos, como o núcleo rubro, ou alongados, como o núcleo caudado; *córtices* ou *pálios* quando se reúnem em forma de lâminas, casca (do latim *córtex*) ou manto (do latim *pallius*); *substâncias*, aglomerados maiores que os núcleos, mas ainda bem delimitados em uma determinada região, como a substância cinzenta periaquedutal e a substância negra ou *complexos*, um conjunto de núcleos, como o complexo amigdalóide.

As projeções axonais também se organizam de modo bastante peculiar, constituindo os *tratos* quando se agrupam em grande número de axônios, com origem e final comuns, como o trato córtico-espinal anterior, com origem no giro pré-central e término no corno anterior da medula espinal. Quando estas projeções são mais modestas elas recebem o nome de *fascículo* (do latim *fasciculus* = diminutivo de feixe), como os fascículos grácil e cuneiforme. Um aglomerado de tratos e fascículos resulta em *funículo* (do latim *funiculus* = pequena corda). Às vezes, as projeções axônicas organizam-se de modo a se assemelharem a fitas (em latim *lemniscus*). Como exemplo de *lemnisco* citamos o lemnisco medial, conjunto de fibras inicialmente arqueadas que ligam os núcleos grácil e cuneiforme ao tálamo, levando informações conscientes, de tato epicrítico e da sensibilidade vibratória para os centros superiores. Se as projeções axoniais, em seu trajeto, percorrem um estreito espaço entre vários núcleos, sua disposição colunar passa a adquirir um aspecto laminar, como a *lâmina* medular lateral localizada entre o putame e o globo pálido. Se chegarem a envolver, mesmo que em parte, um ou mais núcleos, este conjunto de fibras recebe o nome de *cápsula*, como a

cápsula interna, prensada entre o corpo estriado e o tálamo, formada por projeções descendentes dos tratos córtico-espinal e córtico-nuclear, vias motoras que conduzem impulsos aos motoneurônios do corno ventral da medula espinal e aos núcleos motores dos nervos cranianos do tronco encefálico, respectivamente. Sangramento ou trombose na cápsula interna constitui-se em uma das causas mais comuns de hemiplegia (paralisia da metade do corpo). A cápsula interna também contém fibras

ascendentes que levam informações somatossensoriais ao córtex. Se, ao contornar um determinado núcleo o conjunto de fibras faz um dobramento ele é denominado de *joelho*, por exemplo o joelho do corpo caloso. Quando um aglomerado de axônios projeta-se no lado oposto do neuroeixo recebe o nome de *comissura*, como a comissura anterior que conecta os lobos temporais.

Os neurônios podem também constituir *faixas* quando se interpõem entre estruturas nucleares,

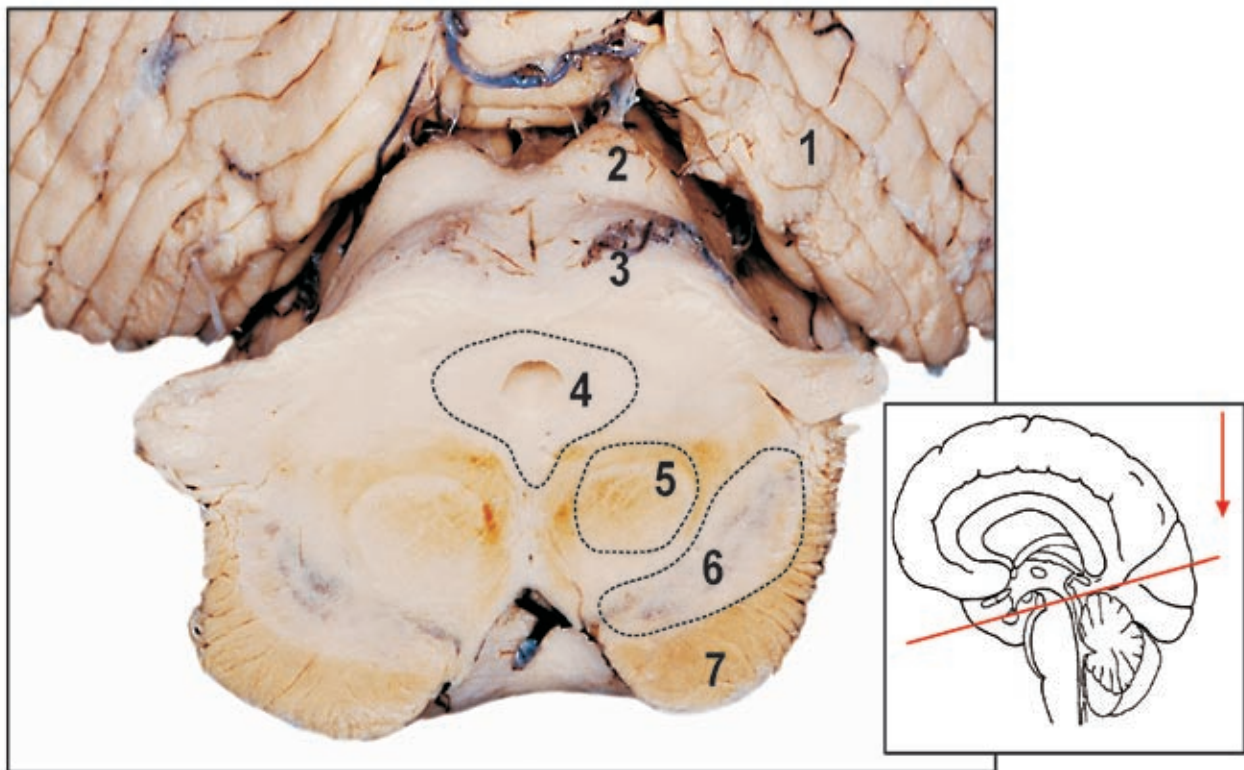


Fig. 1.1 - Fotografia de um corte transversal do mesencéfalo humano, passando pelos colículos superiores, com vista dorsal. 1 - giros e sulcos do córtex cerebelar; 2 - colículos inferiores; 3 - colículos superiores; 4 - substância cinzenta periaquedutal; 5 - núcleo rubro; 6 - substância negra; 7 - base do pedúnculo cerebral, com os tratos córtico-espinal e córtico-nuclear. O diagrama menor indica o nível da seção no SNC (linha) e a posição do observador (seta).

como a zona incerta e o claustró (do latim *claustra* = clausura); *colunas e cornos*, como as colunas anteriores, posteriores e intermédio-laterais e cornos dorsais e ventrais da medula espinal. A Fig. 1.1 mostra um detalhe do neuroeixo, com alguns exemplos da organização geral do sistema nervoso.

Como veremos no decorrer deste livro, apesar da complexidade aparente, entender o significado dos termos usados para designar as diversas estruturas do SNC, a partir de suas origens na língua grega e

no latim, facilita, consideravelmente, a nossa compreensão dos papéis funcionais de cada uma delas.

1.2. DIVISÃO DO SISTEMA NERVOSO

1.2.1. Critérios anatômicos

Do ponto de vista anatômico, o sistema nervoso é constituído pelos sistemas nervoso central e periférico (Fig. 1.2). O sistema nervoso periférico é

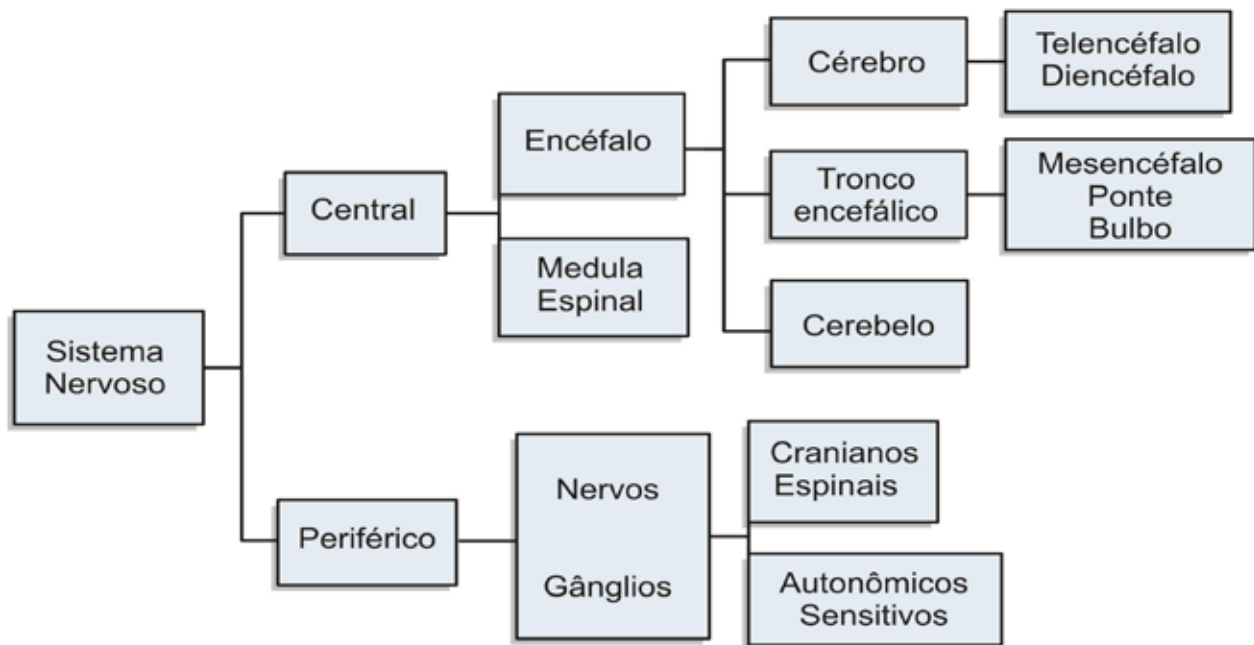


Fig. 1.2 - Divisão do sistema nervoso, segundo critérios anatômicos.

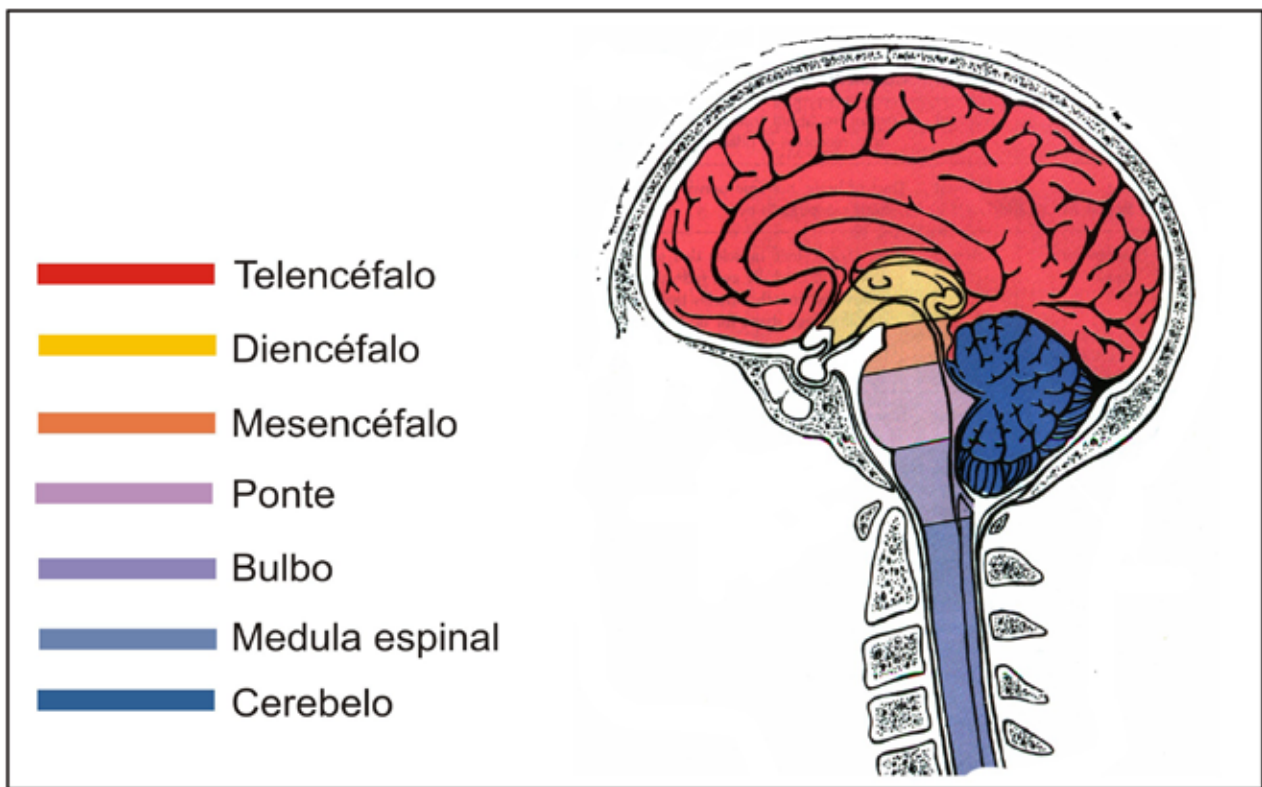


Fig. 1.3 - Superfície medial da metade direita do encéfalo humano. Visão esquemática indicando o telencéfalo, diencefalo, mesencéfalo, ponte, bulbo, medula espinal e cerebelo.

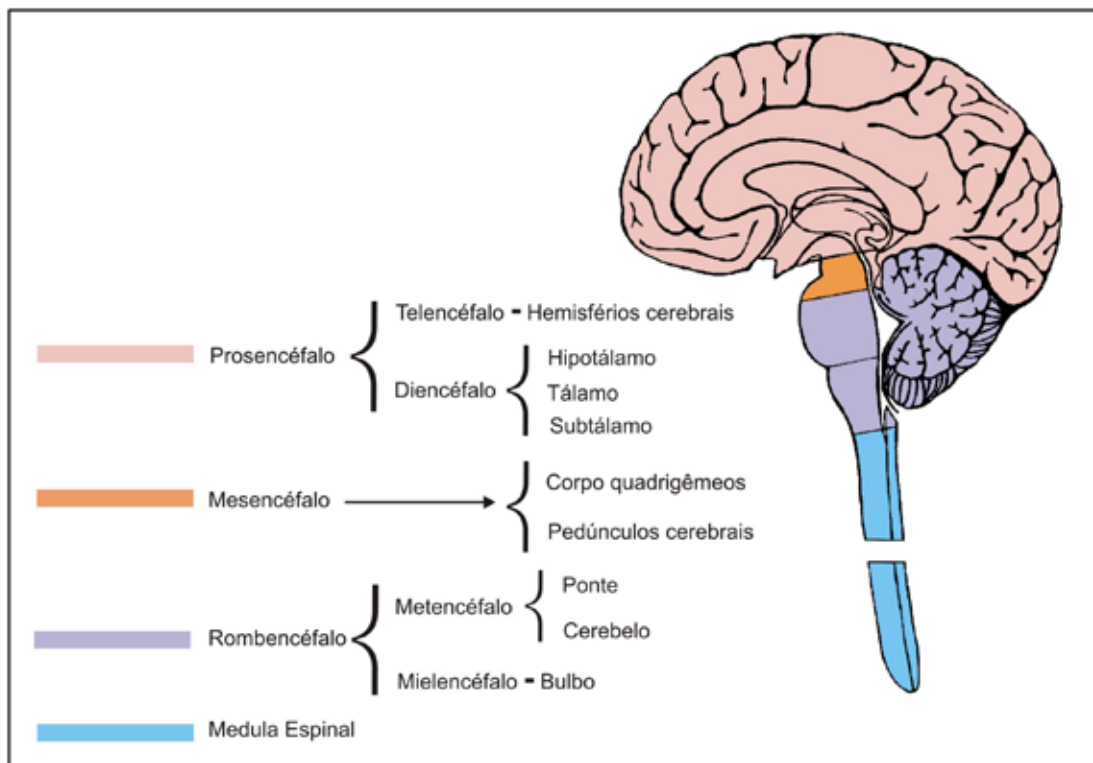


Fig. 1.4 - Divisão do sistema nervoso, segundo critérios embriológicos e as principais estruturas que se originam no indivíduo adulto.

constituído por nervos, gânglios e terminais nervosos. Os *gânglios* são aglomerados de corpos celulares de neurônios. Os *nervos* são cordões esbranquiçados que ligam o SNC aos órgãos periféricos. Quando a sua origem se dá no encéfalo, ele é chamado de nervo craniano. se sua origem ocorre na medula espinal, ele é chamado de nervo espinal. Na extremidade das axônios situam-se as terminações nervosas que fazem contato com as células efectoras (célula muscular ou glandular) ou com outra célula nervosa.

O SNC está localizado dentro da cavidade craniana (encéfalo) e do canal vertebral (medula espinal) (Fig. 1.3). O encéfalo é, ainda, subdividido em cérebro, tronco encefálico e cerebelo.

1.2.2. Critérios embriológicos

Do ponto de vista embriológico, o sistema nervoso divide-se em prosencéfalo, mesencéfalo, rombencéfalo e medula espinal (Fig. 1.4).

O prosencéfalo, que corresponde ao cérebro na divisão anatômica, é ainda subdividido em telencéfalo e diencefalo. O mesencéfalo não sofre divisão. O rombencéfalo subdivide-se em metencéfalo (ponte e cerebelo, na divisão anatômica) e mielencéfalo (bulbo, na divisão anatômica). Estes nomes derivam das estruturas embriológicas das quais estas áreas se originam. Vamos agora analisar mais detalhadamente estas estruturas do SNC a partir da medula espinal.

1.3. MEDULA ESPINAL

É a estrutura mais caudal do SNC, recebendo informações da pele, articulações, músculos e vísceras, constitui a estação final para o envio de comandos motores. Longitudinalmente, a medula espinal apresenta-se como uma estrutura uniforme. Os corpos celulares dos neurônios situam-se na sua parte central (área acinzentada ao corte transversal), e as vias ascendentes e descendentes estão localizadas na periferia (aspecto esbranquiçado). Esta disposi-

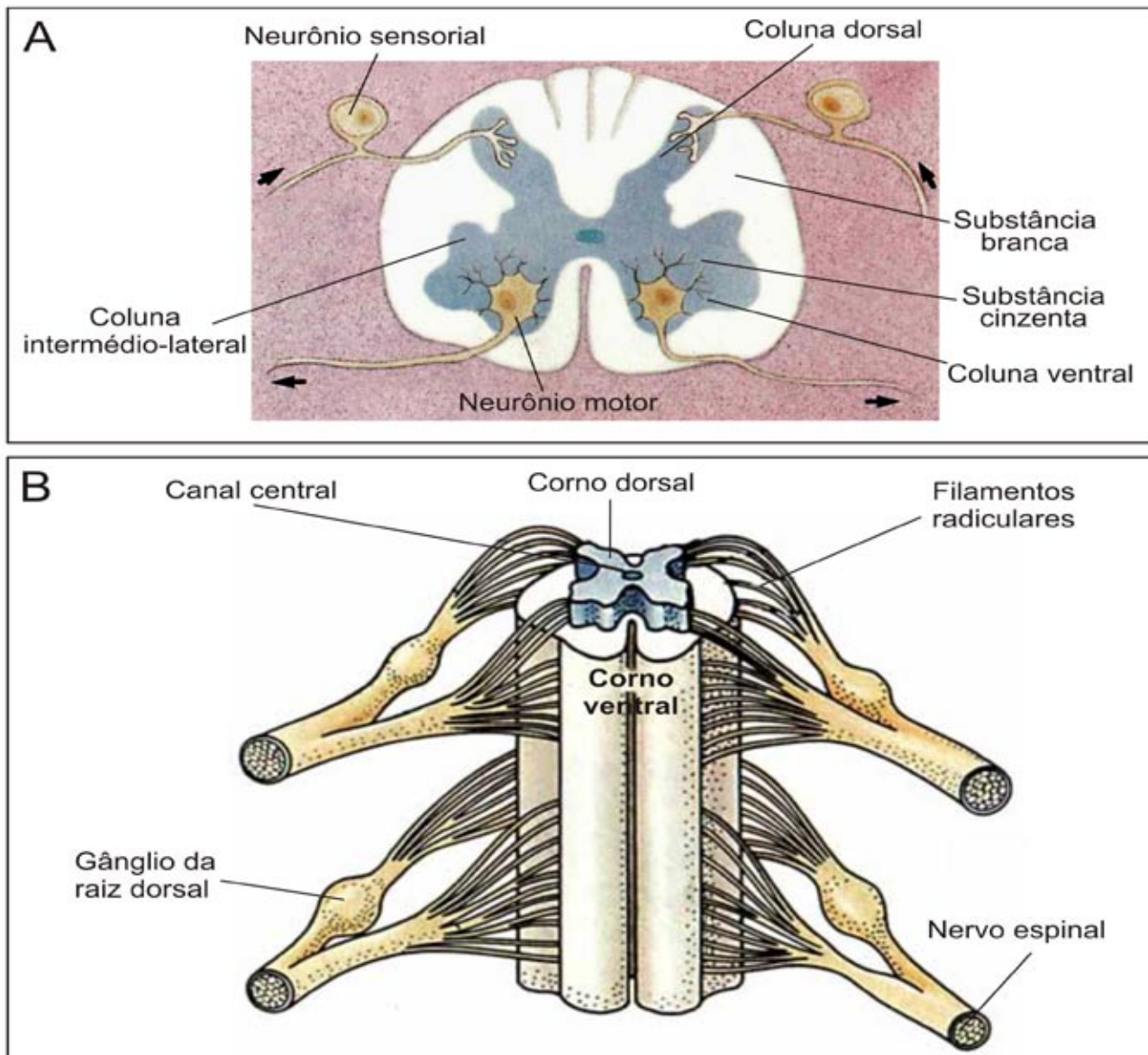


Fig. 1.5 - Anatomia da medula espinal. Em **A** é representado um corte transversal e em **B** uma visão tridimensional de um segmento medular com formação dos nervos espinais. As principais estruturas da medula espinal estão indicadas. Ver texto para detalhes. Modificado de Pinel, 1992.

ção confere à região central a aparência da letra H. As partes anteriores da “letra H” são denominadas colunas ou cornos ventrais e as partes posteriores, de colunas ou cornos dorsais. A região medial da parte central é chamada de coluna ou corno intermédio-lateral (de T₁ a L₂ e de S₂ a S₄) e contém neurônios autonômicos pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo (Fig. 1.5A).

No corno ventral, situam-se as terminações nervosas de axônios que trazem informações motoras dos centros superiores. Eles fazem sinapses com os corpos celulares dos chamados neurônios motores ou motoneurônios, cujos axônios saem da

medula pela raiz ventral para inervar os músculos (Fig. 1.5A). A constituição dos nervos periféricos, com suas raízes dorsal e ventral, está ilustrada na Fig. 1.5B.

No corno dorsal, localizam-se as terminações das células ganglionares da raiz dorsal (localizadas fora da medula, próximo ao local de penetração da raiz no canal vertebral), trazendo as informações sensoriais da periferia (Fig. 1.5B). Neste nível, estas fibras sensoriais estão dispostas de maneira altamente organizada. Os axônios sacrais são primeiro organizados na porção medial da medula. A estes se sobrepõem

primeiro os axônios provenientes da região lombar e depois os axônios da região torácica e cervical, de forma que a informação sensorial proveniente da região sacral é representada medialmente, as pernas e troncos mais lateralmente, a seguir os braços e ombros e, por fim, o pescoço. Em vista disso, dizemos que os receptores de todo o corpo possuem uma representação somatotópica na medula espinal. Os axônios que sobem pelo corno dorsal da medula espinal penetram no bulbo, que é a região mais caudal do tronco cerebral.

1.4. TRONCO ENCEFÁLICO

1.4.1. Bulbo

Esta estrutura contígua à medula espinal difere-se dela quanto à sua organização morfológica. O bulbo, a ponte e o cerebelo constituem o rombencéfalo na divisão embriológica do SNC. O bulbo contém núcleos e tratos que levam a informação sensorial para os centros superiores do cérebro

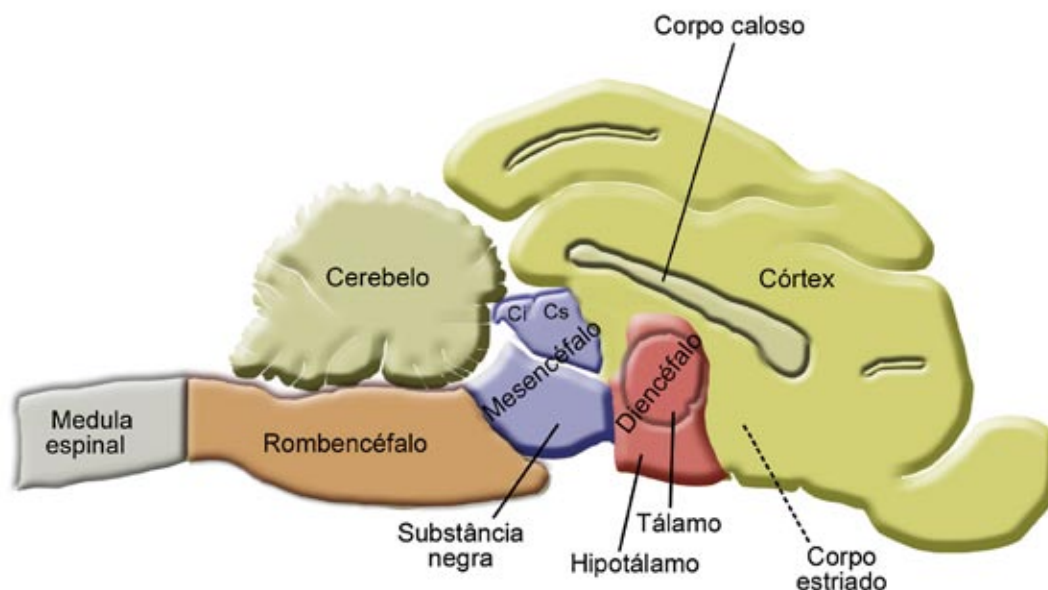


Fig. 1.6 - Representação esquemática da organização do sistema nervoso central do gato. A figura indica estruturas que se destacam em um corte paralelo à linha média do cérebro. A linha hachurada indicando o corpo estriado denota que esta estrutura está imersa no hemisfério cerebral. C_I = colículo inferior. C_S = colículo superior.

como núcleos e vias que deles trazem comandos motores para a medula espinal.

As fibras sensoriais que ascendem pelo funículo posterior da medula espinal, ao chegarem no bulbo fazem sinapse nos núcleos grácil e cuneiforme, infletem-se ventralmente, cruzam a linha mediana e continuam a subir para as áreas encefálicas superiores pelo lemnisco medial. Esse lemnisco é uma das vias mais importantes do tronco encefálico no transporte de informações sensoriais do tronco e membros para o tálamo, onde termina em seus aspectos ventro-posteriores.

Na sua face anterior, o bulbo apresenta um feixe de fibras que cruza obliquamente o plano mediano. Este cruzamento constitui a *decussação das pirâmides*, visto que denominam-se pirâmides as eminências lon-

gitudinais que ladeiam a fissura mediana anterior do bulbo. As pirâmides são formadas por fibras descendentes da principal via motora, a via corticoespinal (antigamente chamada de trato piramidal. Em razão da alteração da nomenclatura anatômica, este trato será referido como “trato piramidal”, a partir desse ponto do livro). No bulbo ventromedial, ainda se localizam o núcleo magno da rafe, os núcleos reticulares paraventricular e gigantocelular, cujas fibras projetam-se para o corno dorsal da medula, onde atuam no controle descendente da informação dolorosa que chega à medula. O canal medular termina e expõe suas margens na parte dorsal do bulbo, constituindo os limites inferiores do IV ventrículo. Como visto anteriormente, o bulbo corresponde ao mielencéfalo da divisão embriológica. Associado à ponte e ao cere-

belo (metencéfalo) constituem o rombencéfalo. Uma visão de conjunto destas estruturas na sua relação com outras do SNC é mostrada na Fig. 1.6.

1.4.2. Ponte

A ponte é a porção do tronco encefálico situada ventralmente ao cerebelo, entre o bulbo e o mesencéfalo. Visto de frente, o tronco encefálico tem na ponte sua estrutura mais proeminente. À primeira inspeção, apresenta-se como uma larga fita de fibras nervosas que se compacta, de cada lado, formando um volumoso feixe de fibras nervosas, o pedúnculo cerebelar médio, que mergulha no hemisfério cerebelar correspondente (Fig. 1.7). A ponte funciona como estação para as informações provenientes dos hemisférios cerebrais e que se dirigem para o cerebelo. Na transição entre o bulbo e a ponte está localizado o *locus coeruleus*, principal fonte de inervação noradrenérgica do SNC, que possui importante papel no controle do comportamento emocional e no ciclo sono-vigília.

1.4.3. Mesencéfalo

É a porção mais cranial do tronco encefálico. É atravessado pelo aqueduto cerebral. Se passarmos uma linha imaginária cortando o aqueduto ao meio, podemos separar uma região dorsal – o teto mesencefálico formado pelos corpos quadrigêmios – de uma região ventral – o tegmento mesencefálico. Este último é formado por uma parte constituída por fibras longitudinais, a base do pedúnculo cerebral, e por uma parte constituída principalmente por aglomerados de corpos celulares, que é o tegmento propriamente dito.

Como pode ser observado na Fig. 1.8, o teto mesencefálico apresenta na face dorsal duas eminências arredondadas de cada lado, os colículos superiores e inferiores (corpos quadrigêmeos). De cada colículo sobe, lateralmente, um pequeno feixe de fibras que se projeta em núcleos talâmicos. Do colículo inferior, o feixe de fibras estende-se ao corpo geniculado medial e do colículo superior o feixe projeta-se ao corpo geniculado lateral.

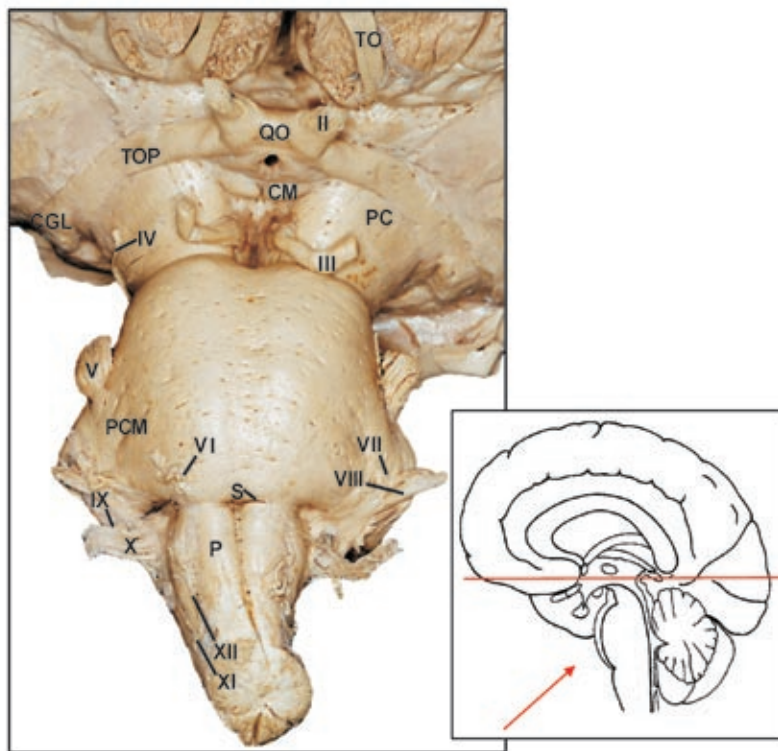


Fig. 1.7 - Fotografia do tronco encefálico humano, em vista ventral, conectado ao diencefalo. Está também mostrada parte do telencéfalo. No bulbo, destacam-se as pirâmides (P) e o sulco bulbo-pontino (S). Na ponte, destaca-se o pedúnculo cerebelar médio (PCM). No mesencéfalo, destacam-se os pedúnculos cerebrais (PC). No diencefalo, estão indicados o corpo geniculado lateral (CGL), o trato óptico (TOP), o quiasma óptico (QO) e os corpos mamilares (CM). No telencéfalo, pode ser visto o trato olfatório (TO). Os doze nervos cranianos, com exceção do nervo olfatório (I) estão também indicados nesta figura.

Estas projeções podem ser vistas superficialmente e se apresentam como braço do colículo inferior e braço do colículo superior, respectivamente. Na parte ventrolateral de cada lado sobressai-se a substância negra. O colículo superior está criticamente envolvido no controle dos movimentos oculares; o colículo inferior contém relês importantes de vias auditivas. A substância cinzenta periaquedutal, através de sua parte dorsal, é responsável pela integração de comportamentos defensivos, e através de sua parte ventral participa dos mecanismos de controle da dor. Ainda destacam-se na linha média do mesencéfalo ventral, os chamados núcleos da rafe, origem da inervação serotoninérgica do SNC. As vias serotoninérgicas participam de inúmeros processos comportamentais importantes; as vias ascendentes atuam na regulação do sono, comportamento emocional e alimentar e as vias descendentes estão envolvidas na regulação da dor.

A substância negra em função de sua conexão recíproca com os núcleos da base tem sido considerada uma estrutura funcionalmente a eles relacionada e como tal está envolvida no controle da atividade dos músculos esqueléticos.

Além de neurônios organizados em núcleos bem definidos que innervam músculos, glândulas e vísceras, o tronco encefálico também contém neurônios organizados funcionalmente, mas sem formar núcleos bem definidos entremeados por fibras de passagem. Estes neurônios constituem a formação reticular (do latim *reticulum*). Eles têm uma função única no SNC que é a regulação da atividade cerebral envolvida com os níveis de alerta e atenção.

O tronco encefálico também contém os núcleos dos 12 pares de nervos cranianos, com a exceção do I (nervo olfatório) e do II (nervo óptico). Os nervos cranianos estão relacionados a três funções principais: inervação sensorial e motora da cabeça e pescoço; inervação dos órgãos dos sentidos; inervação parassimpática dos gânglios autonômicos que controlam importantes funções viscerais, tais como a respiração, pressão arterial, frequência cardíaca e deglutição. Eles são numerados na seqüência rostro-caudal em que perfuram a dura-máter em direção a seus alvos. Alguns são exclusivamente sensoriais como o I (nervo olfatório), o II (nervo óptico) e o VIII (nervo vestibulo-coclear). Outros são puramente motores, como o III (oculomotor), o IV (troclear), o VI (abducente), o XI (nervo acessório) e o XII (hipoglosso). Os restantes são mistos, isto é fornecem inervação motora e sensorial, como é o caso dos nervos V (trigêmeo), VII (facial), IX (glossofaríngeo) e X (vago). Os locais de emergência desses nervos podem ser visualizados na Fig. 1.7.

1.5. CEREBELO

Como já assinalado anteriormente, o cerebelo não é parte do tronco encefálico, mas em função de sua posição anatômica, para efeito de classificação, ele é normalmente agrupado com a ponte, integrando o metencéfalo. Conecta-se à ponte pelos pedúnculos cerebelares superiores, médios e inferiores. O cerebelo é constituído pelo *vermis* e dois hemisférios cerebelares. Os hemisférios cerebelares consistem do córtex cerebelar e núcleos cerebelares profundos (denteado, emboliforme, globoso e fastigial). O cerebelo desempenha um importante papel na regulação dos movimentos finos e complexos, bem como na determinação temporal e espacial de ativação dos músculos durante o movimento ou no ajuste postural. Projeta-se reciprocamente para o córtex cerebral, sistema límbico, tronco encefálico e medula espinal.

1.6. DIENCÉFALO

É constituído pelo tálamo, subtálamo e hipotálamo. As Figs. 1.7, 1.8, 1.9 e 1.10 (págs. 9, 11, 13 e 14) ilustram a relação espacial das estruturas diencefálicas com as demais estruturas do SNC.

1.6.1. Tálamo e Subtálamo

O tálamo (em grego significa “antecâmara”) processa e funciona como relê das informações sensoriais provenientes das regiões mais caudais do sistema nervoso e que se dirigem para o córtex cerebral. Os núcleos talâmicos estabelecem conexões com o córtex cerebral através da cápsula interna, um feixe volumoso de fibras que leva e traz a maioria das informações dos hemisférios cerebrais. Assim, a cápsula interna contém a continuação rostral das vias aferentes primárias, como também as vias descendentes córtico-pontina, córtico-bulbar e córtico-espinal. Uma terminologia comum, mas bastante complexa, tem sido utilizada pelos neuroanatomistas para classificar os vários núcleos talâmicos. Os núcleos anteriores são núcleos de projeção específicos que participam na regulação da emoção por transportarem informação do tálamo para o giro do cíngulo (uma estrutura do sistema límbico). Os núcleos ventral anterior e ventral intermédio são núcleos de projeção que recebem aferências motoras do globo pálido e cerebelo, respectivamente, e se projetam para o córtex do lobo frontal. O núcleo ventral pósterio-lateral recebe as aferências sensoriais (dor, temperatura, pressão e tato) dos lemniscos medial e espinal, e envia projeções para o giro pós-central. O núcleo ventral pósterio-medial recebe fibras do

lemnisco trigeminal sendo, portanto, um relê de vias sensitivas, mas referente à sensibilidade da cabeça. Os núcleos dorsolaterais são núcleos de associação, e projetam-se para o córtex de associação. O núcleo dorsomedial é reciprocamente innervado pelo córtex pré-frontal e recebe aferências de outros núcleos talâmicos e da amígdala. Os núcleos intralaminar e reticular são núcleos talâmicos não específicos, isto é, projetam-se difusamente para o córtex. Estão principalmente conectados ao sistema ativador reticular ascendente (SARA). Os núcleos geniculados

medial e lateral estão situados na margem posterior do tálamo e medeiam, respectivamente, informações auditivas provenientes do colículo inferior, e informações visuais, provenientes da retina. A glândula pineal situa-se no epitálamo e secreta o hormônio melatonina. O subtálamo situa-se caudalmente ao tálamo e lateralmente ao hipotálamo. Como se localiza na transição com o diencefalo, algumas estruturas mesencefálicas, como o núcleo rubro, a substância negra e a formação reticular, se estendem até o subtálamo. A formação reticular

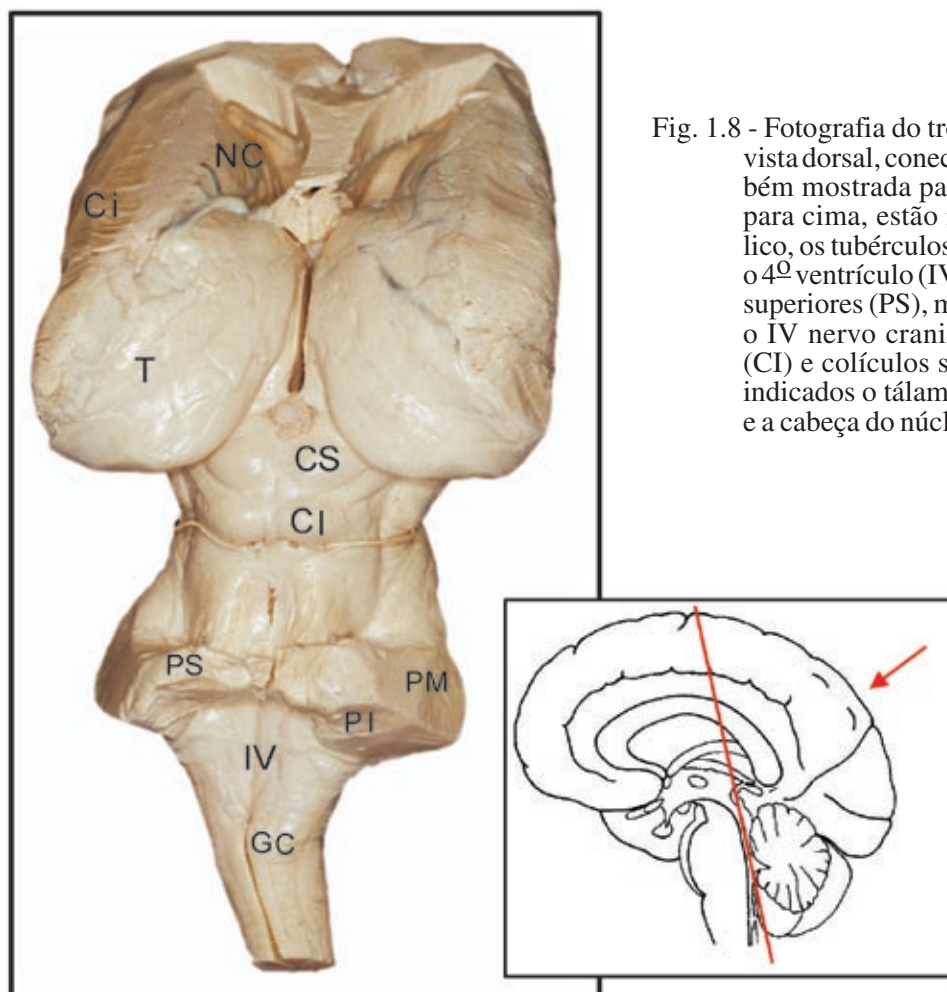


Fig. 1.8 - Fotografia do tronco encefálico humano, em vista dorsal, conectado ao diencefalo. Está também mostrada parte do telencefalo. De baixo para cima, estão indicados no tronco encefálico, os tubérculos grácil (G) e cuneiforme (C), o 4º ventrículo (IV), os pedúnculos cerebelares superiores (PS), médios (PM) e inferiores (PI), o IV nervo craniano, os colículos inferiores (CI) e colículos superiores (CS). Estão ainda indicados o tálamo (T), a cápsula interna (Ci), e a cabeça do núcleo caudado (NC).

vai constituir a zona incerta do subtálamo. O principal componente do subtálamo é o núcleo subtalâmico de Luys, envolvido na regulação da postura e do movimento. Lesões desse núcleo resultam em uma síndrome típica denominada hemibalismo, caracterizada por movimentos anormais involuntários das extremidades e do tronco.

1.6.2. Hipotálamo e Hipófise

O hipotálamo está situado ventralmente ao tálamo e constitui menos que 1% do volume total do encéfalo, mas contém um grande número de circuitos neuronais relacionados às funções vitais. Estes circuitos regulam a temperatura corporal, frequência cardíaca, pressão arterial, osmolaridade sangüí-

nea, ingestão de alimento e água. Os mecanismos hipotalâmicos agem em conjunto no sentido de preservar as condições constantes do meio interno, um processo denominado de homeostasia por Cannon, assegurando as condições necessárias para uma vida livre e independente. O hipotálamo exerce sua influência sobre os meios interno e externo, através de três sistemas: o sistema endócrino (controlando as funções da hipófise), o sistema nervoso autônomo (originando o sistema simpático e parassimpático) e o sistema motivacional (através de suas conexões com outras estruturas que constituem o sistema límbico).

O hipotálamo pode ser dividido em quatro regiões: a) região anterior, que contém os núcleos pré-óptico, supra-óptico e paraventricular; b) região medial, que contém os núcleos ventromedial, dorsomedial, núcleo tuberal, núcleo arqueado e núcleo periventricular; c) região posterior, contendo os núcleos poste-

riores e os núcleos mamilares; d) região lateral, que contém o núcleo hipotalâmico lateral. Cruzando o hipotálamo lateral encontra-se o feixe prosencefálico medial, que se origina no tronco encefálico e projeta-se para várias regiões do prosencefalo.

A hipófise é constituída pela hipófise anterior (adeno-hipófise), a pars intermedia e pela hipófise posterior (neuro-hipófise). Neurônios da região medial do hipotálamo, na sua porção basal, secretam hormônios reguladores que caem no sistema porta-hipofisário, rede de vasos sanguíneos localizada na eminência média, que conecta o hipotálamo à hipófise anterior ou adeno-hipófise. Uma vez na adeno-hipófise, estas substâncias vão facilitar ou inibir a liberação dos hormônios aí produzidos que, normalmente, atuam na regulação do funcionamento das glândulas sexuais, da tireóide, do córtex adrenal, do crescimento ósseo, etc. O trato supra-óptico hipofisário contém os axônios dos núcleos

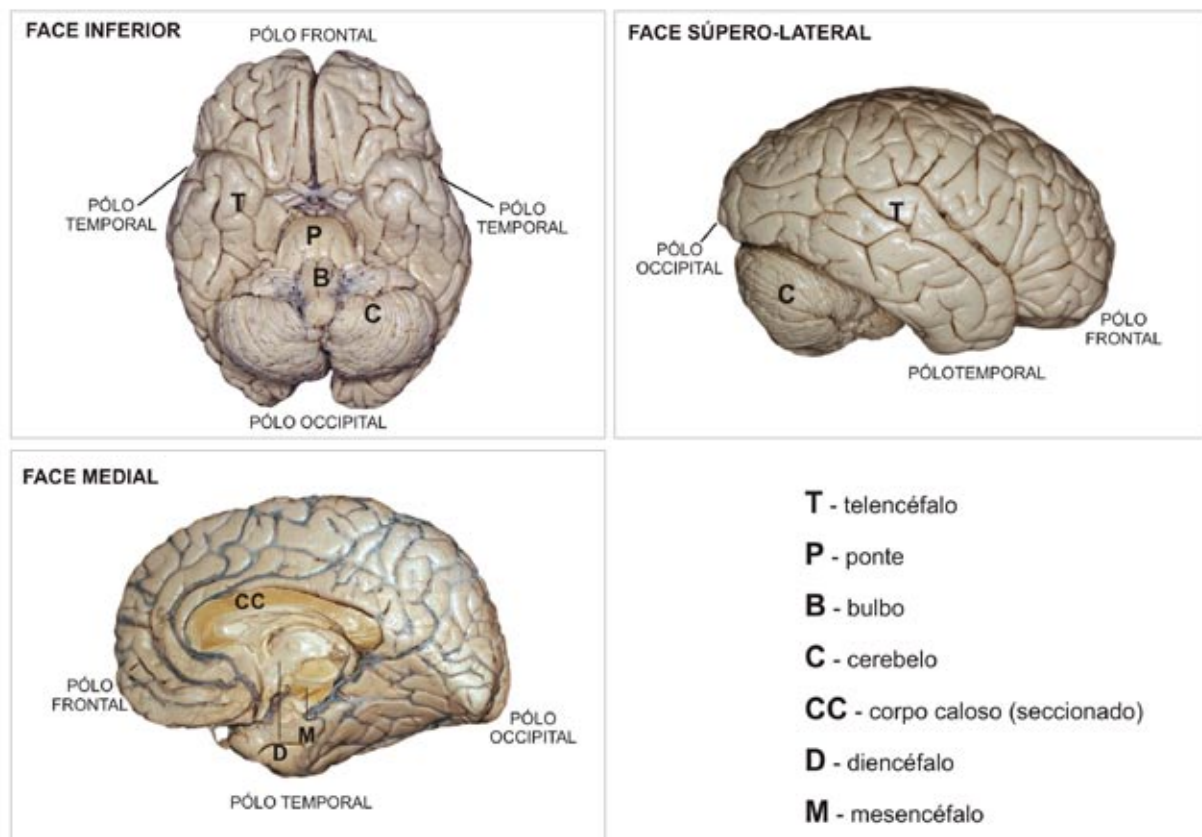


Fig. 1.9 - Fotografia do cérebro humano, apresentado pela face inferior, face súpero-lateral e face medial. T = telencéfalo, P = ponte, B = bulbo, C = cerebelo, PO = pólo occipital, PF = pólo frontal, PT = pólo temporal, CC = corpo caloso, D = diencefalo, M = mesencéfalo.

supra-óptico e paraventricular que se projetam para a neuro-hipófise, onde liberam vasopressina e ocitocina na drenagem venosa da hipófise. O hipotálamo e a hipófise funcionam como um sistema de integração e saída para todo o SNC. A relação entre as funções hipotalâmicas e hipofisárias fica evidente quando observamos que certos distúrbios endócrinos cursam com sintomas psiquiátricos e que alguns distúrbios psiquiátricos são acompanhados de perturbações endócrinas.

1.7. TELENCEFALO

Telencéfalo é o nome dado aos hemisférios cerebrais. O telencéfalo predomina nos vertebrados superiores e apresenta-se sob a forma de dois grandes hemisférios cerebrais, separados pela fissura longitudinal superior. Cada hemisfério possui três pólos: frontal, temporal e occipital e três faces: *inferior*, *súpero-lateral* e *medial* (Fig. 1.9). Abaixo do córtex cerebral existem diversos agrupamentos organizados de neurônios e feixes de fibras constituindo as estruturas subcorticais. As principais são o corpo caloso, o fórnix, a área septal, o hipocampo, a amígdala e os núcleos da base.

1.7.1. Córtex Cerebral

O córtex forma a superfície com circunvoluções do cérebro em homens e animais superiores. Consiste em camadas múltiplas de neurônios interconectados de forma complexa. É a estrutura mais nova do cérebro em termos evolucionários (neocórtex) e é bem desenvolvida somente em mamíferos. O neocórtex representa a maior parte do cérebro humano e contém, aproximadamente, dez bilhões de neurônios.

O córtex é subdividido em frontal, parietal, temporal e occipital, em função dos sulcos cerebrais e de algumas linhas arbitrárias que seguem aproximadamente a mesma divisão da topografia óssea. Uma fissura chamada de *central* separa o lobo frontal do lobo parietal. O lobo parietal é separado do lobo occipital pelo sulco parieto-occipital, que está presente apenas nos aspectos mediais dos hemisférios. Separando o lobo temporal dos lobos frontal e parietal encontra-se outra fissura chamada de fissura lateral ou de Sylvius (Fig. 1.9).

O sulco central ou de Rolando é ladeado por dois giros corticais paralelos. O giro anterior localiza-se no lobo frontal e é chamado de giro pré-central. O giro posterior localiza-se no lobo parietal e é chamado de giro pós-central. O giro pré-central é o centro cortical primário da motricidade voluntária,

e o giro pós-central constitui a área cortical sensorial primária, somestésica ou somato-sensorial. O córtex visual primário está localizado na parte mais posterior do córtex occipital, e o córtex auditivo primário está situado no lobo temporal, no giro temporal transversal de Heschl (Figs. 1.9 e 1.10)

Todas as áreas primárias são topograficamente arranjadas de forma a existir uma representação sistemática e ordenada no córtex das diferentes partes do corpo, das diferentes formas de estimulação auditiva e das diversas áreas do campo visual. Lesões destes sítios corticais levam a déficits altamente específicos, tais como cegueira para uma determinada área do campo visual, perda auditiva seletiva, perda da sensação de uma parte do corpo ou uma paralisia localizada de um membro ou de um grupo muscular. A extensão dos danos determina o tamanho da perda sensorial ou o déficit motor. Margeando as áreas sensoriais ou motoras primárias estão as áreas corticais de associação que, como o nome indica, servem para conectar as funções sensoriais e motoras. Estas áreas processam aspectos mais complexos da modalidade sensorial ou motora que as áreas primárias de projeção. Elas são divididas em três áreas denominadas córtex de associação pré-frontal, córtex de associação parieto-têmporo-occipital e córtex de associação límbico. O córtex pré-frontal está relacionado ao controle motor, a área parieto-têmporo-occipital com funções sensoriais superiores e linguagem, e o córtex límbico com a motivação e aspectos emocionais do comportamento.

Numa formulação bastante esquemática do funcionamento do córtex cerebral podemos dizer que os estímulos sensoriais promovem uma sucessão em cascata de atividades no córtex cerebral. As áreas sensoriais primárias projetam-se para as secundárias, e estas para as terciárias. A seguir, as diferentes modalidades sensoriais são projetadas para as áreas polimodais, que são áreas comuns de recepção de informações mais complexas, onde são processadas e integradas nos chamados módulos corticais. Na consecução de um ato motor, as áreas sensoriais de associação procedem a um detalhamento e uma elaboração adicional dos impulsos que chegam às áreas sensoriais primárias. Vejamos uma situação ilustrativa. Após a chegada de impulsos sensoriais nas suas áreas somestésicas primárias, eles são processados, em seqüência, pelas áreas de associação secundárias e terciárias. No córtex pré-frontal ocorre uma síntese cognitiva e a formulação de planos e programas de ação voluntária. O resultado destes programas é comunicado às zonas motoras primárias, que se encarregam de sua execução em resposta aos estímulos sensoriais.

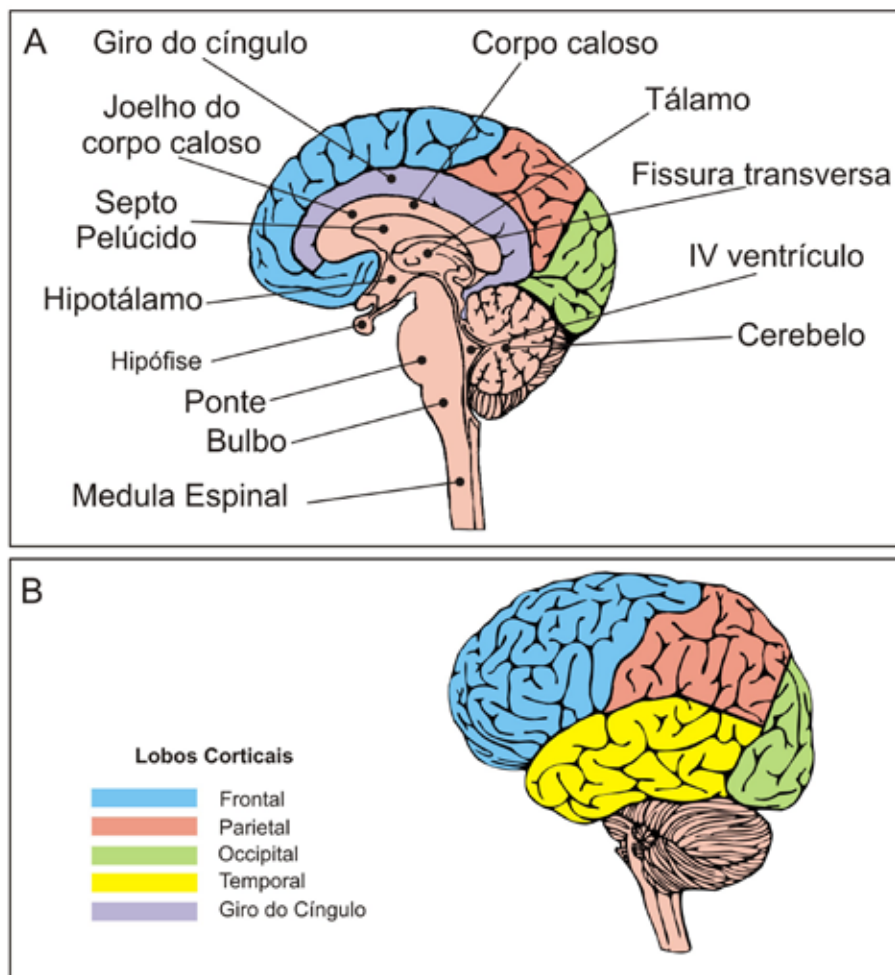


Fig. 1.10 - Vista medial do encéfalo revelando as estruturas mais salientes (em cima). A relação espacial entre os lobos cerebrais é mostrada embaixo.

Estudos de citoarquitetura do córtex cerebral permitiram a Brodmann dividi-lo em 52 áreas distintas com características funcionais particulares (Ver Cap. X, Fig. 10.2). De grande importância para o mapeamento funcional das principais áreas do córtex cerebral foi a utilização de técnicas de degeneração neuronal que consistem em efetuar uma pequena lesão numa dada área do cérebro e acompanhar o trajeto das fibras que se degeneram localizando, assim, seu sítio de projeção. Com estas evidências, as áreas 23 a 35 na face medial do cérebro puderam ser classificadas como límbicas ou paralímbicas. As áreas somestésicas 1, 2 e 3 projetam seus axônios para as áreas 4, 5 e MS (áreas motoras suplementares), onde terminam como fibras de associação e também para a área 7. A área 7 (situada no lobo parietal) projeta-se no

córtex pré-frontal e no sulco temporal superior e no giro do cíngulo.

A lesão de áreas visuais (áreas 17, 18 e 19) permite a localização de seus axônios de projeção nas áreas 46 e região posterior do sulco temporal superior (STS, uma área polimodal). Esta última região pode funcionar como sítio de convergência para informações visuais provenientes do lobo occipital e informações sensoriais táteis provenientes da área somestésica, de forma que uma percepção integrada de um objeto, ao mesmo tempo visto e sentido, seja feita. Da área sensorial primária do tato, a informação difunde-se para a área 5 e, então, para a área 7, que traduz os influxos sensoriais em padrões que especificam a forma e as características táteis das superfícies dos objetos palpados e ainda os relaciona com a experiência visual dos

mesmos. A partir da área auditiva primária, os neurônios projetam-se para as partes superiores do lobo temporal e também para o sulco temporal superior. As projeções terciárias vão para as áreas paralímbicas 25 e 33. As conexões das áreas de associação com o sistema límbico conferem um colorido emocional à percepção consciente. Deve ser mencionado ainda que também existem sistemas de transferência multissensorial envolvendo o tato, a visão, cheiro, paladar, fome, sede, medo, raiva, sexo, prazer, etc.

1.7.1.1. Módulos Corticais: A análise da citoarquitetura do córtex, além de permitir a sua divisão nas chamadas áreas de Brodmann, também revela que ele é constituído de colunas de células ou módulos que são longitudinais em relação à superfície cortical. Estas colunas estão dispostas paralelamente e medem, aproximadamente, 3 mm de comprimento (que é a espessura do neocórtex) por 0, 1 a 0,5 mm de diâmetro. Estes módulos formam entidades anatómicas e funcionais distintas, cujas células respondem de maneira similar aos impulsos aferentes, constituindo, portanto, unidades morfo-funcionais com características próprias.

Segundo J. Szentágothai, o módulo seria a unidade básica do cérebro. De cima para baixo, os módulos contêm seis lamina de células. As lâminas I e II recebem as aferências provenientes das fibras de associação de outras regiões do córtex. As lâminas III, IV, V e VI recebem aferências específicas do complexo talâmico. São compostas basicamente por neurônios inibitórios e por células piramidais que constituem a via de saída destes módulos, seja para os módulos circunvizinhos, seja para as células eferentes situadas em nível subcortical.

Existem, aproximadamente, dois milhões de módulos corticais e cada módulo contém cerca de 10.000 neurônios. O nível de atividade nos módulos varia de uma descarga de alta frequência sinalizando ativação cortical até descargas de baixa frequência, características do córtex cerebral em repouso. O funcionamento de um módulo pode ser equiparado ao de um complexo de circuitos em paralelo, nos quais os impulsos excitatórios são continuamente transmitidos aos outros módulos corticais. Esta transmissão é efetuada pelos axônios das células piramidais. Alguns axônios, além de proverem a comunicação intermodular, vão constituir as fibras de associação que se dirigem a regiões mais distantes, enquanto que outros vão formar as fibras comissurais que atravessam o corpo caloso e se projetam no outro hemisfério cerebral. Ao mesmo tempo, os módulos estão também sob influência de conexões

inibitórias recíprocas, intermodulares, de forma que a sua atividade é o resultado da soma algébrica das influências excitatórias e inibitórias.

1.7.2. Corpo Caloso

Com cerca de 200 milhões de fibras, o corpo caloso constitui o mais poderoso sistema de ligação entre os dois hemisférios cerebrais. Está situado na base da fissura longitudinal do cérebro. Apresenta-se como uma larga lâmina branca, arqueada dorsalmente e constituída por fibras mielínicas e amielínicas. Estende-se para o interior dos hemisférios, onde suas fibras se irradiam formando a radiação do corpo caloso. Em conexão com a face côncava do corpo caloso estão o fórnix e o septo pelúcido. O fórnix constitui-se de feixes de fibras que se projetam do hipocampo para os corpos mamilares no hipotálamo. O septo pelúcido é constituído por duas lâminas delgadas de substância nervosa, uma de cada lado, compreendendo a parede medial do corno anterior do ventrículo lateral.

1.7.3. Área septal e Hipocampo

Estas duas estruturas são aqui consideradas em conjunto, primeiro porque mantêm estreita conexão anatômica, e segundo porque compartilham um papel de grande importância nas funções cognitivas, particularmente na análise de informação espacial, na consolidação da memória e integração do comportamento emocional.

O hipocampo é constituído de duas massas neuronais, uma em cada hemisfério, encurvadas e mergulhadas na intimidade do córtex temporal. Em sua trajetória no sentido ventral, esses agrupamentos neuronais se juntam na linha mediana através das comissuras hipocámpais e conectam-se com a área septal, através do giro supra-caloso. A área septal e o hipocampo, em conjunto, quando olhados de frente, assemelham-se a uma ave no momento de alçar vôo. Segundo Jeffrey Gray, da Oxford University, a área septal e o hipocampo constituem-se no substrato neural do *sistema de inibição comportamental* que é ativado por situações de estresse emocional ou ansiedade. Na escala filogenética, o hipocampo surge nos mamíferos mais primitivos, sendo, por isso, chamado de arquicórtex.

1.7.4. Bulbos Olfatórios

O prolongamento do telencéfalo, conhecido como bulbo olfatório, situa-se abaixo da face orbital do lobo frontal, projetando-se através dos tratos olfatórios até o córtex olfatório do lobo temporal e área septal. A porção do córtex temporal que recebe as informações

olfativas é denominada rinencéfalo. Este córtex rinencefálico é também filogeneticamente antigo, embora mais recente que o arquicórtex, sendo por isto conhecido como paleocórtex.

1.7.5. Amígdala

É uma formação cinzenta, esferóide, situada no lobo temporal, na porção terminal do corno inferior do ventrículo lateral, nas proximidades da cauda do núcleo caudado. No homem, a amígdala é um complexo de vários núcleos chamados, em conjunto, de complexo amigdalóide. Cada núcleo possui estrutura interna, conexões e neurotransmissores distintos. A amígdala é constituída de vários núcleos. A grosso modo, podemos dizer que ela é constituída de um grupo nuclear córtico-medial, que se conecta principalmente com o hipotálamo e tronco encefálico, e outro basolateral, que se conecta com o tálamo e partes do córtex cerebral. A amígdala dá origem a duas importantes vias: a *stria terminalis* e a via amigdalofugal. A *stria terminalis* inerva o núcleo do leito da *stria terminalis*, a área septal, o núcleo *acumbens* e termina no hipotálamo ventromedial. A via amigdalofugal fornece inervação ao hipotálamo, núcleo dorsomedial do tálamo e giro do cíngulo.

Em geral, a amígdala mantém conexões recíprocas com as estruturas que inerva. Associada ao hipotálamo, hipocampo, giro do cíngulo e a outras estruturas, constituem o sistema límbico, substrato anatômico das emoções. Atualmente, vários autores concordam que a amígdala está envolvida na aprendizagem e memória de informações condicionadas aversivas. A estimulação desta estrutura em animais de laboratório produz um amplo espectro de reações autonômicas e emocionais características do medo e lembram a ansiedade no homem.

1.7.6. Núcleos da Base

São constituídos pelos núcleos caudado, putame e globo pálido. Estes núcleos de matéria cinzenta estão imersos no seio dos hemisférios cerebrais e fazem a conexão entre o córtex motor e outras regiões do córtex cerebral. Como o núcleo caudado e o putame desenvolveram-se a partir de uma mesma estrutura telencefálica, eles apresentam tipos celulares muito parecidos e são fundidos anteriormente. Por isso, são comumente referidos como *estriado*. Além disso, por serem filogeneticamente as estruturas mais recentes dos núcleos da base, têm

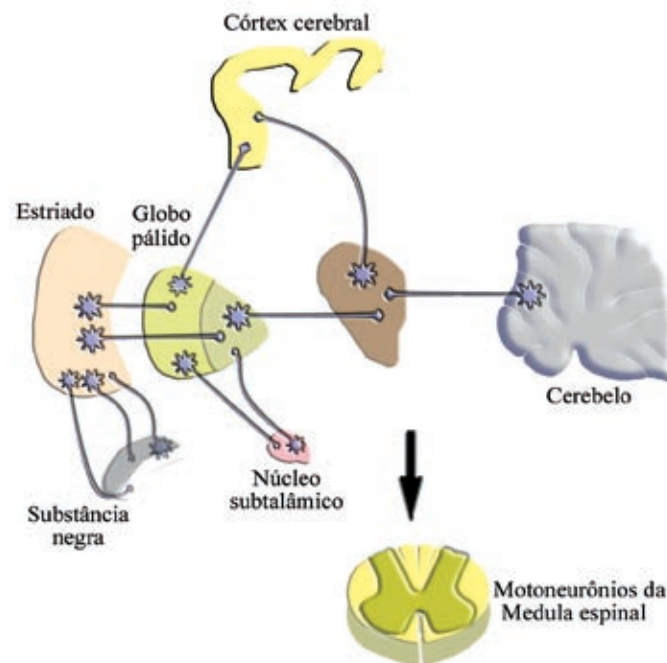


Fig. 1.11 - Representação esquemática das interconexões das principais estruturas envolvidas com o planejamento e programação dos movimentos. Os núcleos da base estão implicados na passagem dos planos de ação elaborados no córtex de associação em programas de movimentos.

sido também denominados, em conjunto, de *neo-estriado*.

O globo pálido é uma formação filogeneticamente mais antiga e é referido como *paleo-estriado*. O termo *corpo estriado* engloba o *neo-estriado* e o *paleo-estriado*. O globo pálido encontra-se em íntima associação com o putame, com o qual forma uma estrutura em forma de lente, que lhe confere a denominação de *núcleo lenticular*. O globo pálido está separado do tálamo por um volumoso feixe de fibras longitudinais que constitui a cápsula interna, linha divisória entre o diencéfalo e o telencéfalo.

Os núcleos da base associados às zonas associativas do córtex cerebral, ao tálamo e ao cerebelo participam do planejamento e programação dos movimentos intencionais, de forma que à medida que a aprendizagem se consolida, os pormenores da execução dos movimentos tornam-se automáticos, não exigindo mais o esforço consciente das fases iniciais de sua execução (Fig. 1.11).

1.8. SISTEMA VENTRICULAR

O sistema ventricular é o resultado da persistência da natureza tubular do tubo neural da fase embrionária durante a fase adulta. As cavidades centrais do tubo neural permanecem no adulto sob a forma de ventrículos encefálicos. O sistema ventricular consiste de dois ventrículos laterais (localizados no telencéfalo), um terceiro ventrículo (no diencéfalo) e um quarto ventrículo (localizado dorsalmente à ponte e ao bulbo). Os dois ventrículos laterais, um no interior de cada hemisfério, comunicam-se com o terceiro ventrículo no diencéfalo através do forame interventricular ou de Monro. O terceiro ventrículo comunica-se com o quarto ventrículo na ponte através de um estreito aqueduto (o aqueduto cerebral ou de Sylvius). Circula neste sistema ventricular o fluido encéfalo-espinal (líquor), cuja composição química é a mesma do fluido que banha as células do encéfalo.

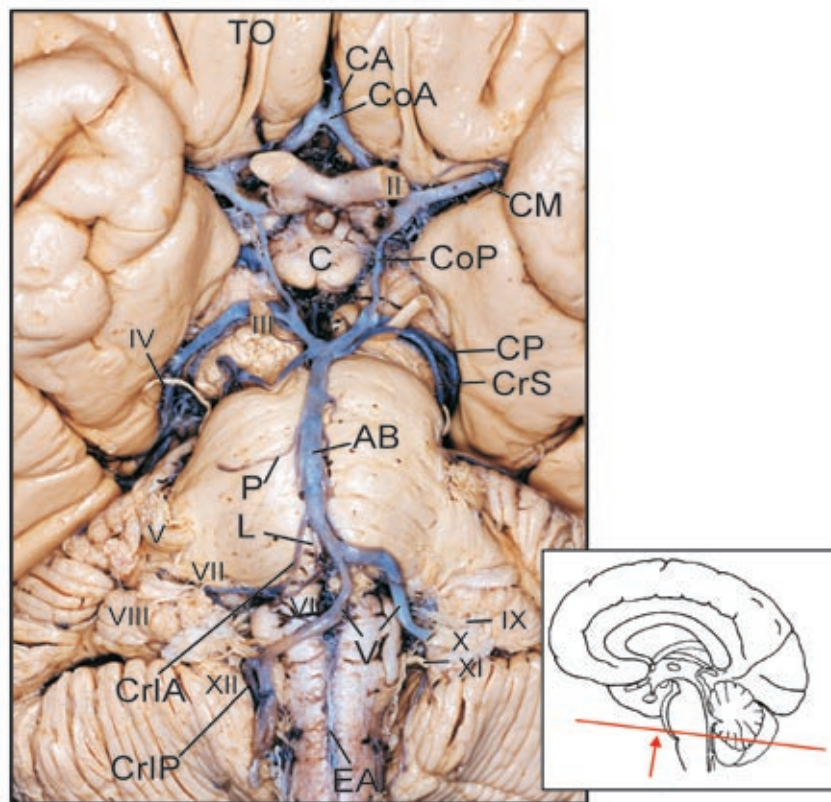


Fig. 1.12 - Fotografia da face inferior do encéfalo humano, mostrando os dois grandes sistemas de irrigação encefálica, o vértebro-basilar e o carotídeo. CA = artéria cerebral anterior, CoA = artéria comunicante anterior, C = artérias carótidas internas, CM = artéria cerebral média, CoP = artéria comunicante posterior, CP = artéria cerebral posterior, CrS = artéria cerebelar superior, AB = artéria basilar, P = artérias pontinas, L = artéria labiríntica, V = artéria vertebral, CrIA = artéria cerebelar inferior anterior, CrIP = artéria cerebelar inferior posterior, EA = artéria espinal anterior. Estão também indicados os nervos cranianos, em algarismos romanos e o trato olfatório (TO).

O fluido encéfalo-espinhal é produzido pelo plexo coróide presente em cada ventrículo. Dado que o SNC é todo banhado pelo líquido, os ventrículos constituem-se numa importante via de comunicação química entre as diferentes regiões encefálicas. Durante o desenvolvimento embrionário, uma pequena quantidade de fluido encéfalo-espinhal produzido pelos ventrículos flui pela medula espinhal através do canal central ou canal do epêndima (um epitélio cúbico simples que forra todas as cavidades citadas). Mais tarde, durante a vida fetal, o canal central estreita-se e para que o líquido alcance o espaço subaracnóide (abaixo das meninges) — e, por conseguinte, atinja todas as partes do SNC —, atravessa dois orifícios localizados no teto do quarto ventrículo, chamados de forames de Luschka e Magendie. A pressão hidrostática dentro do espaço subaracnóide é mantida baixa através da reabsorção passiva do líquido pelas granulações aracnóideas que se envaginam no seio sagital superior. Se ocorre uma obstrução do aqueduto cerebral, o líquido produzido pelos plexos coróides dos ventrículos laterais e do III ventrículo não atinge o espaço subaracnóideo nem é drenado para os seios venosos, ocorrendo, como consequência disto, um aumento da pressão ventricular e compressão dos hemisférios cerebrais. Este distúrbio é conhecido como *hidrocefalia*.

Embora os hemisférios cerebrais pareçam similares do ponto de vista anatômico, e ocorra uma integração das diversas funções neurais entre os hemisférios através do corpo caloso, existe uma assimetria funcional, também conhecida como lateralização de funções, em que uma determinada função de um hemisfério não é compartilhada pelo outro. O hemisfério esquerdo está relacionado à análise linear do pensamento lógico e matemático e na realização de tarefas que envolvam símbolos abstratos, como o pensamento verbal. O hemisfério direito está relacionado à análise holística (percepção de configurações e estruturas globais), com o pensamento intuitivo, a orientação espacial, e está envolvido com a expressão não-verbal, integrando apenas a percepção de palavras isoladas, mas não sentenças semânticas.

1.9. SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Segundo critérios funcionais, o sistema nervoso pode ser dividido em sistema nervoso somático e visceral (autônomo), ambos com seus componentes aferentes e eferentes. Como o nome indica, o sistema nervoso autônomo (SNA) controla as funções autonômicas sem o controle consciente. É também

conhecido como sistema nervoso visceral, vegetativo ou involuntário. O SNA fornece a inervação para as glândulas, o músculo cardíaco e as fibras musculares lisas de todos os órgãos do organismo. Portanto, à exceção dos músculos esqueléticos, que são inervados pelo sistema nervoso somático, o SNA supre todas as estruturas inervadas do corpo. O SNA consiste de duas grandes divisões: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático. Ambas as divisões são importantes na mediação dos estados emocionais e na monitoração da fisiologia básica do corpo.

O simpático possui como principal neurotransmissor a noradrenalina, e o parassimpático, a acetilcolina. Em geral, os dois sistemas medeiam respostas que são opostas fisiologicamente. O sistema simpático medeia as respostas do organismo ao estresse, mobilizando os estoques de energia para as emergências. Ao mesmo tempo em que prepara o organismo para a ação, promove aumento da pressão arterial, das frequências cardíaca e respiratória. Por outro lado, o parassimpático atua no sentido da conservação da energia do organismo e da restauração da homeostase, e prepara o organismo para o repouso.

O simpático (toracolombar) e o parassimpático (crânio-sacral) estão anatomicamente dissociados. O primeiro origina-se de neurônios localizados na coluna intermédio-lateral da medula toracolombar (entre T1 e L2). Axônios destas células emergem da medula espinhal pelas raízes ventrais e dirigem-se para os gânglios simpáticos paravertebrais e pré-vertebrais e para a medula adrenal, a qual é anatômica e embriologicamente homóloga aos gânglios simpáticos. Os nervos cranianos do parassimpático são compreendidos pelos III, VII, IX e X pares de nervos cranianos que, como vimos anteriormente, têm seus núcleos no tronco encefálico. O plexo parassimpático sacral e pélvico tem sua origem na coluna intermédio-lateral da medula espinhal, nos segmentos sacrais de S₂ a S₄. O mais importante nervo parassimpático é o nervo vago, o X par de nervos cranianos. O vago origina-se no bulbo e distribui-se amplamente, levando fibras parassimpáticas para as regiões inferiores do corpo até à metade proximal do cólon transversal. A inervação parassimpática da metade distal do cólon transversal, cólon sigmóide, reto e região pélvica é oferecida principalmente pelo plexo pélvico.

O principal centro supra-espinhal de controle do sistema nervoso autônomo é o hipotálamo. Os núcleos hipotalâmicos posteriores e laterais são simpáticos, e a sua estimulação resulta em uma descarga maciça do sistema simpático-adrenal. Os núcleos anteriores e mediais são parassimpáticos. O córtex

constitui-se em outro nível supra-segmentar de integração das funções simpática e parassimpática bem como é também um local de integração entre funções somáticas e vegetativas.

1.10. IRRIGAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A irrigação do SNC é realizada pelo sistema carotídeo e vértebro-basilar (Fig. 1.12). A carótida comum, que se divide em carótida interna e externa, tem origem, no lado direito, no tronco braquiocefálico e, no lado esquerdo, na crosse da aorta. Por outro lado, para formar a segunda rede de irrigação, as artérias vertebrais originam-se nas artérias subclávia direita e esquerda. Em função da natureza ímpar do tecido encefálico, uma ampla rede anastomótica desenvolveu-se, interligando esses dois sistemas de irrigação, para formar o círculo arterial da base do encéfalo ou *polígono de Willis*. Dele fazem parte a artéria cerebral anterior, a artéria comunicante anterior, a artéria cerebral posterior e a artéria comunicante posterior. A artéria cerebral anterior irriga a maior parte da face medial do cérebro (da região septal, anteriormente, até o pré-cúneo, posteriormente) e a região superior da face súpero-lateral do cérebro. A artéria cerebral média irriga o restante da face súpero-lateral do cérebro até as proximidades do sulco temporal superior. A artéria cerebral posterior irriga a face inferior do lobo temporal e parte de sua face lateral (a partir da metade inferior do giro temporal médio e o lobo occipital, incluindo o cúneo). Essas três artérias ainda anastomosam-se nos seus campos de irrigação. As artérias cerebrais médias e as artérias comunicantes posteriores dão origem a ramos para estruturas subtelencefálicas, como os núcleos da base, e diencefálicas, como o hipotálamo. As artérias cerebrais posteriores originam as artérias pedunculares e a artéria mesencefálica que irrigarão o tegmento e o teto mesencefálico. Estas artérias dão origem ainda à artéria coroidéia posterior medial e à artéria coroidéia posterior lateral que formarão com a artéria coroidéia anterior (ramo da artéria cerebral média) os plexos coróides que produzirão o líquido. As artérias vertebrais dão origem às artérias espinais posteriores e à artéria espinal anterior, as quais anastomosam-se profusamente com as artérias radiculares que se originam dos ramos espinais da artéria intercostal. Antes de formarem a artéria espinal anterior, há a emergência das artérias cerebelares inferiores posteriores. A seguir, as artérias vertebrais fundem-se para constituir a artéria basilar. Esta artéria percorre o sulco basilar da região ventral da ponte, origina as arté-

rias cerebelares anteriores, as artérias pontinas, as artérias cerebelares superiores e as artérias cerebrais posteriores.

A drenagem venosa do encéfalo é realizada pelos seios venosos da dura-máter e pela veia jugular interna enquanto que a drenagem da medula é feita pelas veias espinais anterior e posterior, que se anastomosam entre si e com as veias radiculares, as quais confluem para as veias intervertebrais, para onde também drenam os plexos venosos internos anterior e posterior.

1.11. IMAGEM CEREBRAL

Há cerca de 20 anos, o pneumoencefalograma era o único teste utilizado para estudo propedêutico dos contornos do cérebro e de suas cavidades ventriculares. Neste teste, o oxigênio ou ar é introduzido no espaço subaracnóideo lombar. Quando o paciente assume a posição ereta, o ar ascende às cisternas basais e ao espaço aracnóide sobre o córtex cerebral, tornando radiopacos os compartimentos preenchidos pelo líquido encéfalo-espinal. O pneumoencefalograma, além de ser doloroso, pode também representar um risco à vida do paciente. Atualmente, este teste possui apenas interesse histórico, com o advento das técnicas modernas de imagem cerebral que permitem avaliar o estado estrutural e funcional de diferentes regiões do cérebro. Entre estas técnicas destaca-se a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a imagem pelo fluxo sanguíneo cerebral regional (FSC) e tomografia de emissão positrônica (TEP). Estas técnicas servem como uma ponte entre a neuroanatomia e a neuroquímica, e permitem a avaliação do cérebro enquanto os indivíduos pensam, executam ações voluntárias ou percebem estímulos. O princípio básico destas técnicas está na relação que existe entre a atividade de uma célula nervosa com seu gasto de energia. Quanto maior a atividade celular, maior será o consumo de glicose e o diâmetro dos capilares sanguíneos. Através da utilização de raios X e isótopos radioativos é possível detectar os sítios ou regiões dentro do SNC onde a atividade celular é mais acentuada. Os isótopos radioativos empregados (Xe^{133} , C^{11} e F^{18}) emitem elétrons carregados positivamente, os pósitrons, que se propagam por alguns milímetros e se desintegram ao encontrar elétrons negativos, produzindo pequenas partículas de energia, os fótons, que são detectados por câmaras especiais acopladas a computadores que procedem aos cálculos de localização da emissão. Os fótons esta-

ção mais concentrados nas regiões onde maior for a atividade nervosa (em decorrência da maior atividade metabólica, maior será o fluxo sanguíneo e maior o consumo de glicose).

1.11.1. Tomografia Computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) está baseada na tecnologia dos raios X. Trata-se de uma reconstrução computadorizada do grau de absorção dos raios X pelo tecido. Em um processo radiográfico convencional, os fótons de raios X são emitidos a partir de sua fonte, atravessam o tecido a ser estudado e são detectados por um filme radiográfico. Quanto mais o tecido absorver a radiação X, mais claro aparecerá no filme (por exemplo, os ossos); quanto menos ele absorver, mais escuro aparecerá (ar, tecido cerebral, por exemplo). A resolução deste processo é, no entanto, bastante limitada, a ponto de as substâncias cinzenta e branca serem indistinguíveis. O uso de feixes de raios paralelos e de cristais de cintilação pela TC torna este método mais sensível que a técnica convencional de raios X, permitindo maior resolução e melhor diferenciação das estruturas cerebrais. É possível identificar assimetrias cerebrais normais e medidas da densidade cerebral com este método. Além disso, alterações estruturais como o alargamento dos ventrículos e atrofia cortical, que são anormalidades cerebrais que ocorrem na esquizofrenia, podem ser detectadas com a TC. Alterações morfológicas do cérebro têm também sido observadas em outros distúrbios psiquiátricos, incluindo alguns casos de distúrbios do humor e anorexia nervosa. A TC tem sido muito utilizada em oncologia atualmente, mas está claro que o refinamento dessa técnica poderá trazer importante contribuição ao diagnóstico e prevenção de doenças do SNC.

1.11.2. Tomografia por Emissão de Pósitrons (TEP)

Enquanto a tomografia computadorizada fornece uma avaliação estática do cérebro, a TEP proporciona a avaliação da informação estrutural e funcional do SNC. Ela combina a tomografia computadorizada com a administração de isótopos marcados. A imagem depende também da distribuição das substâncias que emitem radiação pelo cérebro. Uma aplicação freqüente desta tecnologia é feita com 2-desoxiglicose marcada radioativamente com F^{18} , um análogo da glicose, que é captada pelos neurônios na proporção direta de sua atividade metabólica, mas não é utilizada nas cadeias respiratórias e se acumula no interior das

células nervosas. Assim, é possível medir a utilização de glicose em áreas ativas do cérebro através da câmara de pósitrons. Os esquadrinamentos pela TEP de indivíduos pré-tratados com 2-desoxiglicose refletem que áreas do cérebro estão mais ativas. Por exemplo, as áreas de representação da linguagem no hemisfério esquerdo são mais visíveis quando o indivíduo fala. Com esta técnica, é possível correlacionar a estrutura cerebral com a função, o que permite o estudo integrado da anatomia cerebral e das funções fisiológicas. Além disto, é possível fazer um mapeamento da distribuição de receptores específicos dos neurotransmissores conhecidos do SNC. Por exemplo, a utilização da espiperona, um antagonista seletivo de receptores dopaminérgicos, marcada radioativamente com C^{11} , revelou uma distribuição seletiva destes receptores nos núcleos da base.

1.11.3. Avaliação do Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC)

A quantidade de sangue que flui para uma região do córtex está positivamente correlacionada com a atividade metabólica daquela região. O Xe^{133} é um gás inerte, emissor gama, que quando inalado por um indivíduo distribui-se para o sangue. Os detectores de raios gama medem a eliminação da radiação de áreas cerebrais específicas (a substância cinzenta a elimina lentamente, e a substância branca a elimina de maneira mais rápida). O FSC possui a vantagem de expor o paciente a menos radiação do que a TEP, além de ter um custo mais baixo. Em um indivíduo normal, o estado de vigília caracteriza-se por um débito sanguíneo maior no córtex frontal em relação ao resto do encéfalo. Da mesma forma que na tomografia por emissão positrônica, a estimulação de um órgão sensorial particular promove um aumento da radioatividade ou do fluxo sanguíneo na região do cérebro que o representa. Por exemplo, após apresentação de estímulos luminosos a um indivíduo, a área 17 do córtex occipital torna-se mais visível com o uso desta técnica.

1.11.4. Imagem por Ressonância Nuclear Magnética

A imagem por ressonância magnética (RM) utiliza ondas magnéticas, ao invés de radiação X, para a produção de imagem. A RM possui uma resolução espacial melhor e maior aplicação potencial do que a TC e a TEP, sendo um método excelente para diferenciação entre substância branca e cinzenta, estudo do fluxo sanguíneo cerebral e estimativa do tamanho dos ventrículos. O princípio básico da RM está em que certos núcleos atômicos apresen-

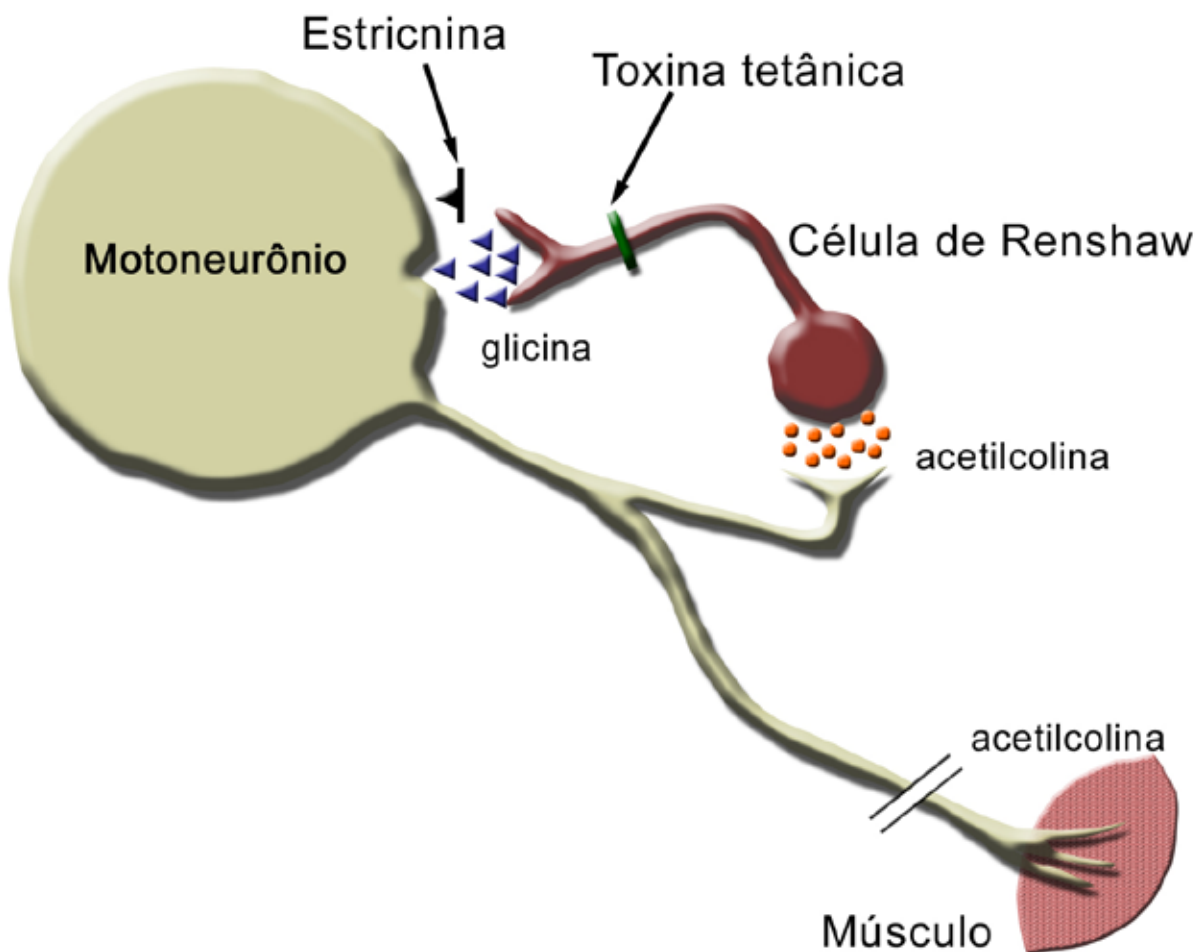
tam ressonância e emitem sinais de radiofrequência quando situados em campos magnéticos. O hidrogênio da água está entre os principais átomos detectados pela RM, de forma que quanto maior o conteúdo em água de um dado tecido cerebral melhor a sua imagem será configurada pela técnica de RM. Ossos densos que não contêm água livre não produzem qualquer imagem. Por outro lado, edemas ou morte celular alteram a distribuição de água em uma determinada região do cérebro e, conseqüentemente, a sua imagem. A RM funcional tem sido muito utilizada para determinar as estruturas ativadas durante determinados estados motivacionais, tarefas cognitivas ou em resposta a certos estímulos ambientais.

1.12. BIBLIOGRAFIA

1. Amaral DG. The anatomical organization of the central nervous system. Em: Kandel ER, Schwartz JH e Jessell TM (Eds.). Principles of neural sciences. New York: McGraw-Hill, p. 317-336, 2000.
2. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Introduction to neuroscience. Em: Neuroscience: Exploring the Brain. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
3. Beatty J. Principles of Behavioral Neuroscience. Dubuque: Brown & Benchmark, 1995.
4. Brodal A. The central nervous system: structure and function. New York: Oxford University Press, 1992.
5. Eccles JC. O conhecimento do cérebro. São Paulo. Livraria Atheneu-EDUSP, 1979.
6. Heimer L. The human brain and spinal cord. Functional neuroanatomy and dissection guide. Berlin: Springer-Verlag, 1983.
7. Hoffman BB, Lefkowitz RJ, Taylor P. Drugs acting at synaptic and neuroeffector junctional sites. In: Hardman JG, Limbird LE (Eds.). Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: MacMillan, 9ª edição, p. 103-140, 1996.
8. Kandel ER. The brain and behavior. Em: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Eds.). Principles of neural sciences. New York: McGraw-Hill, p. 5-18, 2000.
9. Lent R. Primeiros conceitos de neurociência: Uma apresentação do sistema nervoso. Em: Lent R (Ed.) Cem bilhões de neurônios: Conceitos fundamentais de Neurociência. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 1-25, 2001.
10. Machado A. Neuroanatomia funcional. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 4ª edição, 1999.
11. Nauta WJH, Feirtag M. The organization of the brain. Scientific American 241: 88-111, 1979.
12. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. The human central nervous system. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
13. Pinel JPJ. The anatomy of the nervous system. Em: JPJ Pinel (Ed.). Psychobiology. Needham Heights: Simon & Schuster Inc., p. 66-96, 1992.
14. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. Human Physiology: The mechanisms of body function. Boston: McGraw-Hill, 1994.

CAPÍTULO II

NOÇÕES BÁSICAS DE NEUROFISIOLOGIA



O sistema nervoso funciona como um dispositivo capaz de perceber variações energéticas do meio externo ou interno no organismo, analisar essas variações quanto à sua qualidade, intensidade e localização para, finalmente, organizar comportamentos que constituam uma resposta adequada ao estímulo que foi apresentado ao indivíduo. Este ciclo de atividades é normalmente referido como arco reflexo. As variações energéticas (por exemplo, a luz, o som, a variação da concentração do O_2 no sangue) são chamadas de estímulos, pois são percebidas por estruturas especializadas do sistema nervoso: as células sensitivas ou os receptores sensitivos. Às vezes, as células sensitivas formam parte ou mesmo constituem a totalidade de um órgão denominado apropriadamente de órgão sensorial (como o olho, por exemplo). Os comportamentos manifestos por um indivíduo frente a um estímulo (a retirada de membro exposto a estímulo nociceptivo, a constrição pupilar em resposta à exposição do olho a um foco de luz, etc.) resultam da atividade de células efectoras que podem estar agrupa-

das formando tecidos, tais como os músculos ou as glândulas. Os receptores sensitivos funcionam como transdutores de energia, isto é, transformam os vários estímulos por eles captados em uma descarga codificada de impulsos nervosos. Cada um destes impulsos constitui um “potencial de ação”, cujas características veremos mais adiante neste capítulo. Em geral, pode-se afirmar que a intensidade do estímulo é codificada como frequência de descarga de potenciais de ação no nervo. Desta forma, os sinais captados pelos órgãos receptores são transmitidos pelos nervos aos centros superiores do cérebro, principalmente o córtex cerebral, onde são analisados, resultando deste processo as experiências conscientes da visão, temperatura e tato, por exemplo, com a conseqüente resposta ao estímulo (Fig. 2.1). Atualmente, o desenvolvimento de técnicas sofisticadas que controlam a precisão e a seletividade da estimulação sensorial tem permitido o registro e o acompanhamento da atividade dos neurônios isolados através do uso de microeletrodos.

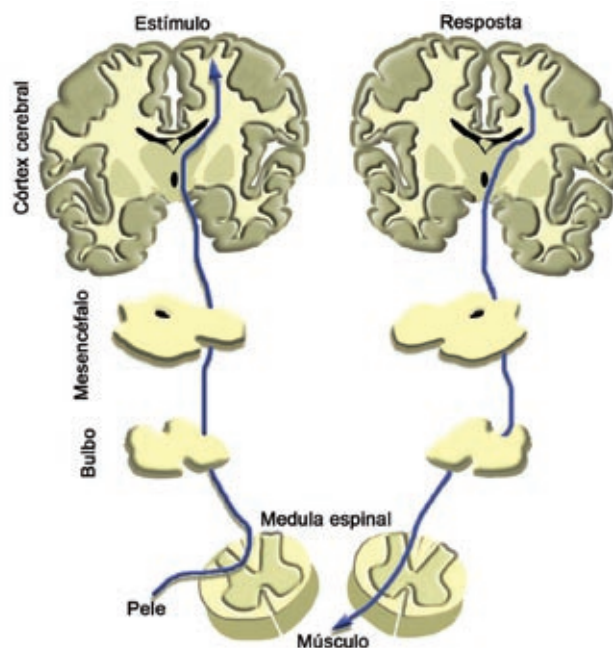


Fig. 2.1 - Esquema de um arco reflexo complexo envolvendo o córtex cerebral. Um estímulo na pele é captado por receptores sensitivos, levando à produção de potenciais que irão trafegar até a medula espinal via neurônio sensitivo. A seguir, estes impulsos serão transmitidos ao tálamo pelas vias sensoriais ascendentes. Do tálamo, os estímulos são distribuídos para diferentes regiões do córtex, onde serão analisados com relação à sua localização, intensidade e qualidade e a conseqüente elaboração de uma resposta apropriada. A resposta trafegará até o neurônio motor medular através de vias descendentes. A contração muscular será produzida pela descarga do neurônio motor nas junções neuromusculares. As setas indicam o sentido de propagação do potencial de ação. Acrescente-se que o reflexo de retirada prescinde do córtex cerebral, embora possa ser modulado por ele.

2.1. NEURÔNIOS

As células nervosas são uni ou multipolares, dependendo do número de prolongamentos citoplasmáticos que elas possuem. No caso mais simples, o corpo celular (pericário ou soma) tem apenas um prolongamento (axônio). As fibras sensoriais cujos corpos celulares estão situados nos gânglios da raiz dorsal da medula espinal são pseudounipolares. Neste caso, o axônio conduz o sinal (gerado nos receptores sensoriais da pele, músculos ou vísceras) da periferia para os gânglios e daí para o corno dorsal da medula. A grande maioria das células nervosas, entretanto, são células multipolares. Embora estas possuam somente um axônio, que funciona como condutor eferente, a sua principal característica está relacionada à extensão e ao tamanho do campo receptivo do neurônio, os dendritos ou árvore dendrítica (Fig. 2.2).

Os dendritos e axônios possuem microtúbulos, estruturas tubulares alongadas que percorrem toda a extensão do axônio. Acredita-se que estes micro-

túbulos cumpram duas funções: de suporte celular e de guias direcionais para o transporte citoplasmático de ingredientes celulares (exemplo, enzimas) do corpo celular para o terminal nervoso. Estas proteínas microtubulares são consideradas, portanto, como essenciais no processo conhecido como transporte axoplasmático. Deve ser lembrado ainda que ocorre também nos axônios o transporte retrógrado, isto é, substâncias podem ser transportadas do terminal axônico em direção ao corpo celular, embora não se tenha esclarecido ainda o papel funcional deste tipo de transporte. Além de mitocôndrios e microtúbulos, os axônios também possuem os chamados microfilamentos. Bioquimicamente, os microfilamentos são também de natureza protéica, mas muito menores que os microtúbulos. Em geral, axônios com muitos microtúbulos têm poucos microfilamentos e vice-versa. A presença destes microtúbulos foi ainda detectada na fenda sináptica e na região subsináptica do neurônio pós-sináptico.

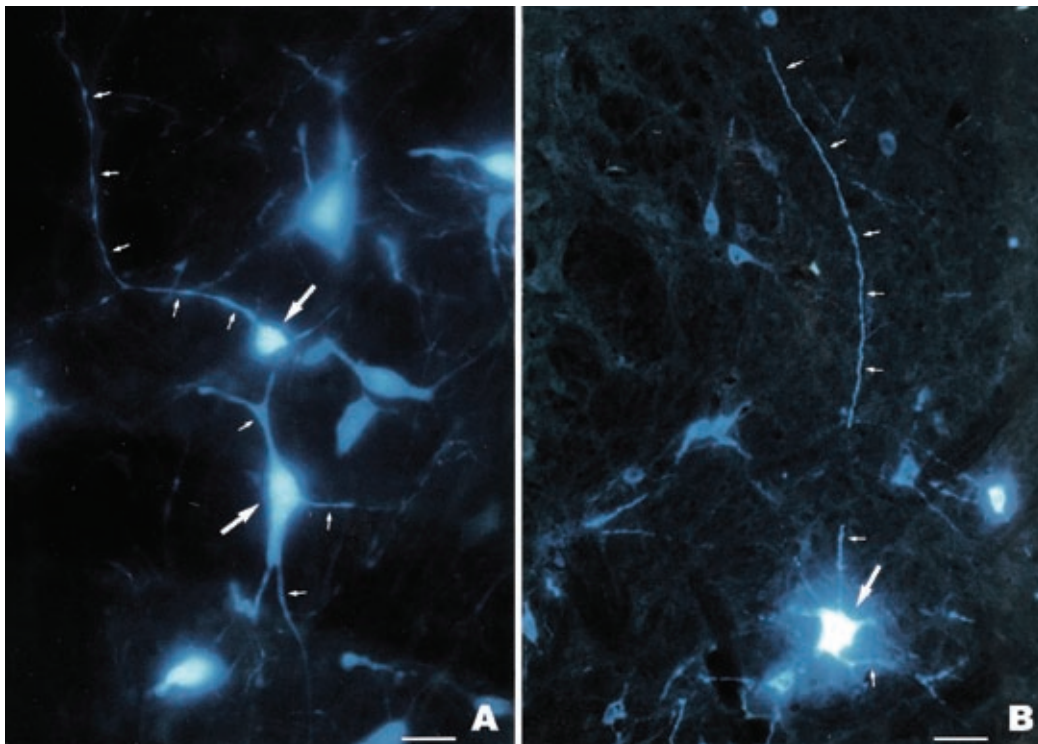


Fig. 2.2 - Fotomicrografia de neurônios localizados na substância negra, *pars reticulata*, que se projetam para o teto mesencefálico, marcados com traçador fluorescente (*fast blue*), de captação e transporte retrógrado. As setas maiores indicam o soma ou corpo celular. As setas menores acompanham o trajeto dos axônios (prolongamentos maiores) e as setas pequenas, na parte inferior da figura, indicam os dendritos (prolongamentos menores). Barra = 24 μ m em A e 48 μ m em B.

2.2. GLIA

Um segundo elemento importante na manutenção da integridade do neurônio está localizado externamente a ele, é a glia ou neuróglio. As células gliais distribuem-se amplamente pelo SNC e diferenciam-se dos neurônios por serem menores e não gerarem sinais elétricos. Existem dois tipos principais de células gliais: a macróglia (astrócitos e oligodendrócitos) e a micróglia (células fagocitárias que são mobilizadas em presença de lesão, infecção ou doença). O astrócito contém inúmeros filamentos e é encontrado na região dos corpos celulares de neurônios que envolvem a superfície adventícia dos vasos sanguíneos. Acredita-se que sirva para separar e organizar unidades funcionais de neurônios e, dada sua localização, também a uma função nutritiva. O oligodendrócito contém poucos filamentos e participa na formação da bainha de mielina dos neurônios do SNC. Nos nervos periféricos, este papel é relegado às células de Schwann. A diferença entre a formação de bainha de mielina nos nervos periféricos e no SNC reside no fato de que os oligodendrócitos podem envolver vários axônios no SNC enquanto que as células de Schwann estão associadas a apenas um axônio no sistema nervoso periférico. A bainha é formada pela sobreposição de camadas concêntricas de uma substância lipí-

dica, denominada mielina, em torno dos axônios, a partir de sua própria membrana celular, que se funde, prensando o citoplasma, o que determina o seu aspecto característico. Esta bainha é interrompida a intervalos regulares, dando origem aos chamados nodos de Ranvier (Fig. 2.3). As fibras nervosas que possuem esta estrutura são chamadas de "fibras mielínicas". Elas permitem uma propagação em alta velocidade do impulso nervoso. Nas fibras mielinizadas mais grossas, tal velocidade atinge valores de 120 m/s.

A maioria das fibras nervosas, entretanto, não possui bainha de mielina, sendo chamadas de "fibras amielínicas". Nestas, a velocidade de propagação do impulso nervoso é mais lenta (da ordem de 1 a 3 m/s). Processos neurais que exigem rapidez de conexão no arco reflexo, como os ajustes posturais, o reflexo de retirada frente a um estímulo nociceptivo, etc., são supridos por fibras mielínicas. Por outro lado, os processos neurais que não necessitam de grande velocidade e precisão, como o controle dos movimentos no tubo digestivo, o controle neural da produção das secreções das glândulas endócrinas e exócrinas, são controlados por fibras nervosas amielínicas. Essas apresentam duas grandes vantagens em relação às mielínicas: ocupam menos espaço e produzem potenciais de ação com menor gasto de energia. Nestas fibras, portanto, o fluxo de

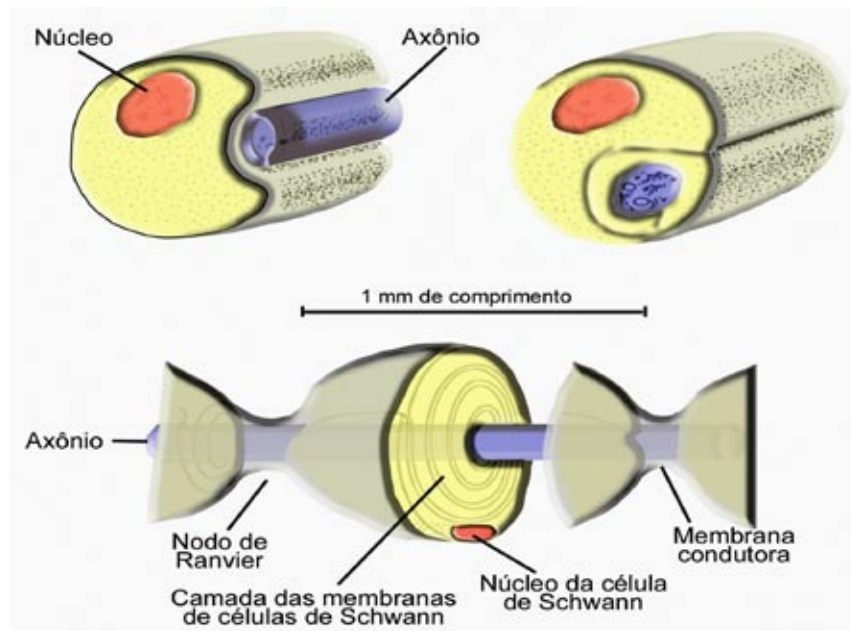


Fig. 2.3 - Secção transversal de uma fibra nervosa (axônio) e de uma célula de Schwann à sua volta. Observe a formação do nodo de Ranvier com o desenvolvimento da bainha de mielina formada pela compactação das camadas de mielina originadas de células de Schwann. (Adaptado de Junqueira e Carneiro, 1985).

informações é mais lento e menos preciso. Há economia, porém, de espaço e energia para geração da atividade nervosa.

2.3. SINAPSES

As células nervosas diferenciam-se das demais células do organismo por apresentarem duas propriedades especiais: 1) são capazes de conduzir sinais bioelétricos por longas distâncias sem que haja enfraquecimento do impulso ao longo de seu percurso; 2) por apresentarem conexões com células musculares (lisas e estriadas), glandulares e outras células nervosas. Estas conexões, como veremos, permitem que sejam produzidas respostas nos músculos cardíaco, liso e esquelético, glândulas exócrinas e neurônios pós-sinápticos através da liberação de substâncias químicas específicas denominadas de neurotransmissores ou neuromoduladores (Fig. 2.4).

Segundo C. Sherrington, sinapses são zonas ativas de contato entre uma terminação nervosa e outra célula nervosa, ou uma célula muscular ou ainda uma célula glandular. Do ponto de vista anatômico e funcional, uma sinapse é composta por três grandes compartimentos: membrana da célula pré-sináptica, fenda sináptica e membrana pós-sináptica. Os principais tipos de contato sináptico são:

— axo-somático: entre um axônio e o corpo celular;

— axo-dendrítico: entre um axônio e um dendrito;

— axo-axônico: entre dois axônios;

— neuroefetor: entre a terminação nervosa e a célula efetora (fibra muscular lisa, fibra muscular cardíaca ou célula glandular).

— neuromuscular: entre a terminação nervosa e a fibra muscular esquelética

Contatos funcionais adicionais, menos frequentes, são os arranjos dendrodendríticos que são típicos de alguns neurônios monoaminérgicos.

As sinapses podem ser excitatórias ou inibitórias. A excitatória atua no sentido de provocar um disparo no neurônio pós-sináptico, disparo esse que se propaga pelo seu axônio. A inibitória atua no sentido de inibir este disparo. Cada neurônio tem centenas e mesmo milhares de sinapses em sua superfície, descarregando impulsos somente quando a excitação sináptica é bem maior que a inibição. É possível diferenciar estruturalmente as sinapses excitatórias das inibitórias, como a seguir delineado:

— a sinapse excitatória caracteriza-se por uma fenda sináptica mais larga;

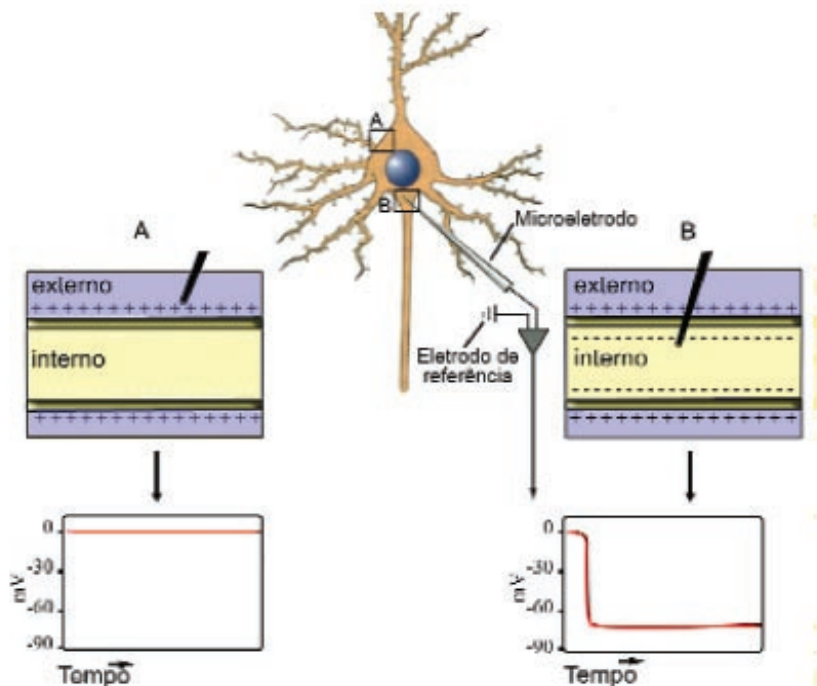


Fig. 2.4 - Registro de potenciais elétricos em uma célula nervosa. Na parte esquerda da figura, o microeletrodo de registro e o eletrodo indiferente estão em contato com a parte externa da membrana celular (A). O ponteiro do equipamento de registro não detecta nenhuma diferença de potencial. Na parte direita da figura, o microeletrodo de registro é inserido no interior da célula (B), e o eletrodo indiferente permanece no meio extracelular. Observe a deflexão do ponteiro do medidor de potencial que capta uma diferença de potencial de -70 mV entre o meio intra e extracelular. Note a distribuição de cargas no interior (negativa) e exterior (positiva) da célula.

- as vesículas sinápticas são esféricas nas excita-tórias e alongadas nas sinapses inibitórias;
- as sinapses estabelecidas por meio dos espi-nhos dendríticos são do tipo excitatório.

2.4. PROPRIEDADES BIOELÉTRICAS DA MEMBRANA

Como vimos anteriormente, a informação no sistema nervoso deve caminhar por longas distân-cias, ao longo dos nervos, ou por curtas distâncias, nas sinapses. Neste último caso, o fluxo de informa-ções é transmitido de uma célula para outra através de um agente químico, o neurotransmissor (NT). A transmissão de informação por longas distâncias através de sinais químicos é, entretanto, mais difí-cil, tanto por ser um processo relativamente lento, como por tender a haver enfraquecimento do sinal (diminuição da concentração do transmissor quí-mico) com o aumento da distância. Esta é a razão pela qual o sistema nervoso desenvolveu, ao longo de sua evolução, processos elétricos de comuni-cação, usando como sinal de informação o poten-cial de ação, possibilitando a comunicação rápida e eficiente entre regiões distantes do organismo. Sendo assim, a compreensão dos mecanismos de funcionamento normal e anormal do sistema ner-voso requer o conhecimento das propriedades elé-tricas dos neurônios e como os potenciais elétricos podem ser gerados ao nível da membrana celular.

Normalmente, existe uma diferença de potencial entre o interior de uma célula e o fluido extracelu-lar, chamado de "potencial de membrana". Numa célula não excitada, isto é, que não esteja recebendo informação de outras células, o potencial de mem-brana é mantido em valor estável ao longo do tempo, sendo por esta razão referido usualmente como "potencial de repouso". Alterações elétricas tran-sitórias neste potencial de repouso podem resultar no aparecimento do potencial de ação que, como vimos, permite que o fluxo de informações percorra grandes distâncias e seja transmitido a outras célu-las através de sinapses. A compreensão de como é gerado o potencial de repouso é essencial para o entendimento da formação do potencial de ação e do mecanismo celular primariamente envolvido na expressão de uma determinada resposta.

2.4.1. Potencial de repouso

Para se analisar os potenciais elétricos de um sistema vivo são usados eletrodos (um eletrodo de estimulação e um eletrodo de registro para detectar o fluxo de corrente ou potencial nas células), ampli-

ficadores para aumentar o tamanho do registro do potencial, e osciloscópios ou polígrafos, para moni-torar os potenciais em função do tempo. Se tomar-mos dois eletrodos e os colocarmos sobre a mem-brana celular, não observamos qualquer diferença de potencial (Fig. 2.4A). Mas se, por outro lado, introduzirmos um deles no interior do neurônio, pode-se observar uma diferença de potencial entre o interior da célula e o fluido extracelular (Fig. 2.4B). O potencial do espaço extracelular, por convenção, é fixado em zero. A diferença de potencial detec-tada entre o eletrodo intracelular e o extracelular, como vimos anteriormente, é denominada poten-cial de membrana. Este potencial, em geral, situa-se em torno de 70 milivolts (mV). Se esse potencial não sofre qualquer variação no tempo, é chamado de *potencial de repouso*. O termo mais genérico, *potencial de membrana*, refere-se ao potencial atra-vés da membrana a qualquer momento, seja durante o repouso, seja durante os vários momentos de sua ativação. A origem do potencial de membrana está localizada na *distribuição desigual (ou no desequi-líbrio)* de íons nas superfícies interna e externa da membrana celular. Na célula em repouso existe um excesso de cargas positivas na superfície externa e um excesso de cargas negativas no interior da mem-brana, que funciona como uma barreira semiper-meável à difusão dos íons. O fluido extracelular é particularmente rico em sódio e o intracelular em ânions protéicos, sulfatos e fosfatos (ânions fixos). Estes últimos, em função de suas dimensões, são pouco difusíveis na membrana celular.

Como na célula em repouso, a permeabilidade da membrana ao K^+ (P_K) chega a ser em torno de 30 vezes superior à permeabilidade ao Na^+ (P_{Na}), o íon K^+ tende a se concentrar no meio intracelular atraído pelos ânions fixos. Isto gera uma condição de desequilíbrio iônico no qual a concentração de Na^+ fora da célula (140 mEq/l) é maior que no inte-rior (cerca de 12 mEq/l), e o K^+ ao contrário, fica mais concentrado no meio intracelular (150 mEq/l) em relação ao extracelular (5 mEq/l).

Entretanto, a maior concentração do K^+ no meio intracelular faz com que o mesmo tenda a se des-locar continuamente para fora da célula (a favor do seu gradiente de concentração), uma vez que, em repouso, $P_K > P_{Na}$. No entanto, cada íon K^+ que sai deixa uma carga negativa não neutralizada no inte-rior da célula. A entrada de Na^+ para o meio intra-celular não chega a compensar a saída de K^+ por-que a permeabilidade ao sódio no repouso é baixa. Desta forma o meio intracelular fica negativo em relação ao extracelular estabelecendo-se, portanto, uma diferença de potencial através da membrana. Qual a razão pela qual o fluxo de K^+ para fora da

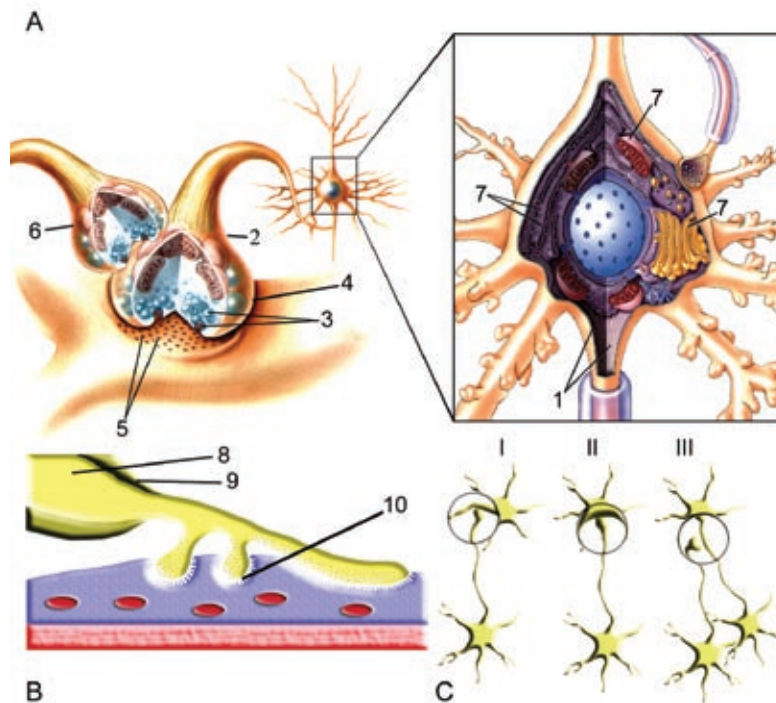


Fig. 2.5 - Representação esquemática de alguns sítios sinápticos com os principais elementos das células pré e pós-sináptica. A — Junção neuromuscular (placa motora). B — O terminal sináptico (porção mais dilatada) de um axônio, contendo as vesículas com o neurotransmissor, estabelece contato sináptico com o corpo celular de outro neurônio (sinapse axo-somática). O potencial de ação, ao chegar no terminal sináptico, determina a fusão de vesículas com a membrana pré-sináptica e a liberação do neurotransmissor para a fenda sináptica. C — Sinapses axo-somáticas, axodendríticas e axo-axônicas: 1) microtúbulos responsáveis pelo transporte anterógrado e retrógrado de macromoléculas entre o corpo celular e o terminal sináptico; 2) membranas de condução elétrica; 3) vesículas para armazenamento de neurotransmissores; 4) terminal nervoso ou sináptico; 5) receptores sinápticos; 6) terminal de um neurônio pré-sináptico; 7) organelas citoplasmáticas; 8) axônio de nervo motor; 9) bainha de mielina; 10) membrana pós-juncional da sinapse neuromuscular. (Adaptado de Cooper e colaboradores, 1983.)

célula não continua indefinidamente a favor de seu gradiente de concentração? Porque o potencial de membrana atua como uma força contrária a essa difusão. A cada íon de K^+ que sai, um ânion justapõe-se no lado interno da membrana, criando uma espécie de condensador que dificulta a saída adicional de outros íons K^+ .

Um estado de equilíbrio irá ocorrer quando a energia do gradiente químico ou difusional (ΔG_D) que força a saída de K^+ iguala-se à energia do gradiente elétrico (ΔG_E) que tende a reter o K^+ na célula. Considerando as fórmulas de cálculo para G_D e G_E , tem-se:

$$\Delta G_D = RT \ln \Delta [K^+]$$

$$\Delta G_E = \Delta E zF$$

Onde R: constante universal dos gases. T: temperatura. F: constante de Faraday. E: diferença de potencial. z: valência dos íons.

No estado de equilíbrio tem-se: $\Delta G_D = \Delta G_E$

$$\text{Então: } \Delta E \cdot zF = RT \ln \Delta [K^+]$$

$$\Delta E = RT/zF \cdot \ln \Delta [K^+] \text{ (Equação de Nernst)}$$

A equação de Nernst permite que se calcule o potencial de equilíbrio elétrico de qualquer íon que esteja em desequilíbrio de concentração através de uma barreira difusional, como a membrana celular. Assim, o potencial de equilíbrio do K^+ (E_K), a 37°C , seria:

$$E_K = -61,5 \log [K_i]/[K_e]$$

[K_i] = potássio intracelular. [K_e] = potássio extracelular.

Usando-se os valores de K_i e K_e , mencionados anteriormente, verifica-se que o potencial de equi-

líbrio do K^+ situa-se em torno de -90 mV (E_K). Assim, na célula em repouso, o potencial de membrana (cerca de -70 mV) está próximo ao valor de E_K . Portanto, na célula em repouso, o potencial de membrana encontra-se próximo ao potencial de equilíbrio do K^+ e distante do potencial de equilíbrio do Na^+ (cerca de $+60\text{ mV}$). Vale lembrar que o valor do E_{Na} pode ser calculado também pela equação de Nernst.

Pelo que foi exposto, é fácil imaginar que se variarmos a concentração de potássio externo podemos calcular os valores dos potenciais de repouso correspondentes, dada a relação linear entre ambos. Isto realmente ocorre para uma ampla escala de valores de K_e . Para concentrações baixas de K^+ , entretanto, há um desvio desta relação. Os valores dos potenciais de repouso medidos estão desviados para cima (em direção a 0 mV) em relação ao potencial de equilíbrio calculado pela equação de Nernst em cada valor de K_e analisado. Isto ocorre também com a concentração extracelular normal de K^+ ($4\text{--}5\text{ mEq/l}$). Nesta condição, pode ser demonstrado que o potencial de repouso é menos negativo do que o E_K em cerca de 20 mV . Quando se substitui o Na^+ extracelular por um cátion não difusível, como a colina, o potencial de repouso praticamente iguala-se ao potencial de equilíbrio do K^+ . Dessa forma pode-se concluir que a diferença entre o E_K e o potencial de repouso é devida à difusão passiva de íons Na^+ para o interior da célula.

Se a difusão passiva de K^+ para fora da célula e de Na^+ para dentro não se combinam a outros processos, a célula irá progressivamente recebendo Na^+ e perdendo K^+ . Nessa condição, a célula tende a perder potencial de repouso, isto é, vai despolarizando-se. Em outras palavras, a troca de íons caminha na direção do equilíbrio iônico entre os dois lados da membrana.

Com um potencial de repouso mais baixo, menos negativo, a concentração intracelular de Cl^- sobe, pois ela é regulada pelo potencial de repouso. Os grandes ânions protéicos não podem abandonar a célula, e, com o aumento da concentração intracelular de íons Cl^- , eleva-se a concentração intracelular global dos ânions, com o que se eleva a concentração iônica global com o conseqüente intumescimento da célula em função do influxo osmótico de água. Para interromper este processo, evitando a redução do potencial de repouso, existe em praticamente todas as células do organismo um sistema protéico que trabalha no sentido inverso ao descrito no início deste parágrafo, isto é, ele troca o Na^+ do meio intracelular pelo K^+ do extracelular. É a chamada "bomba de sódio", que impede per-

turbações no fluxo normal de íons pela membrana celular.

2.4.2. Bomba de sódio

Como vimos, para que a célula mantenha sua homeostase osmótica, existe uma necessidade de extrusão contínua de sódio, do meio intracelular. Este papel é desempenhado pela bomba de sódio que transporta este íon contra seus gradientes elétrico e químico. Trata-se de um transporte ativo porque as células gastam energia metabólica nesse processo (10% a 20% da energia metabólica de uma célula muscular em repouso é utilizada no transporte de Na^+). A corrente de escoamento de sódio equivale ao seu transporte ativo. Entretanto, a bomba de sódio atua de maneira econômica no sentido de poupar energia. O sódio combina-se com moléculas transportadoras do lado interno da membrana. No lado externo, o sódio é liberado, e a molécula transportadora sofre uma alteração conformacional por ação enzimática que a capacita a combinar-se com o K^+ , transportando-o para o interior da célula.

Observações feitas em fibras nervosas e no músculo cardíaco mostram que a bomba transporta três íons Na^+ para fora da célula para cada dois íons K^+ que são transportados para dentro. Essa drenagem líquida de cargas positivas para o meio extracelular também contribui para o estabelecimento do potencial de membrana.

2.4.3. Potencial de ação

O potencial de ação é gerado pela passagem de uma corrente elétrica através da membrana, que reduz seu desequilíbrio de cargas.

Quando uma corrente positiva é aplicada no interior da célula ocorre uma redução no excesso de cargas negativas no meio intracelular, e uma redução do excesso de cargas positivas no meio extracelular. O potencial de membrana reduz-se de -70 mV para -67 mV , por exemplo. Isto é, tende a se aproximar de 0 mV . Este processo é chamado de despolarização. A tendência é a entrada de Na^+ a favor de seu gradiente eletroquímico em direção ao seu potencial de equilíbrio ($E_{Na} = +60\text{ mV}$). Isto só não ocorre porque, ao mesmo tempo, coexiste um fluxo de íons em sentido contrário provocando o escoamento de tantas cargas positivas para a superfície externa da membrana quantas forem aplicadas no interior da célula. Este fluxo de corrente é chamado de eletrotono. Como os canais de sódio são bem mais estreitos que os canais de potássio, este fluxo inverso de corrente deve-se, basicamente, ao fluxo de íons K^+ através da membrana. Com o tempo, o potencial de membrana altera-se cada vez menos,

até tornar-se constante quando a corrente aplicada escoa-se globalmente através da membrana como corrente iônica.

Se, ao contrário, uma corrente negativa é aplicada no interior da célula, aumentando ainda mais as cargas negativas do meio intracelular, o processo passa a ser denominado hiperpolarização. O potencial de membrana eleva-se de -70 mV para -73 mV , por exemplo. Concomitante à hiperpolarização, os chamados potenciais eletrotônicos são novamente formados no sentido de restaurar as condições de repouso, através de um movimento passivo de cargas positivas, agora em direção ao interior das células.

Dentro de certos limites de potenciais de membrana, somente potenciais eletrotônicos são produzidos pela passagem de corrente através da membrana. Uma pequena corrente externa produz uma pequena despolarização. Se o pulso é proporcionalmente maior, e o potencial de membrana atinge um valor crítico chamado de *limiar* (Fig. 2.6), é então gerado um potencial de ação. Este consiste numa inversão transitória da polaridade da membrana. O meio intracelular, que é negativo no estado de repouso, torna-se transitoriamente positivo em consequência do grande influxo de íons Na^+ resultante da abertura seletiva de canais de Na^+ na membrana celular. O potencial de ação difere do potencial eletrotônico em magnitude, duração e no

modo como é produzido. A amplitude máxima do potencial de ação não chega a atingir o potencial de equilíbrio do Na^+ porque os processos que levam a uma condutância rapidamente aumentada ao sódio tendem a aumentar também a condutância ao K^+ . A inversão da polaridade da membrana cria uma condição que facilita o retorno ao estado de repouso na medida que se abrem agora os canais de K^+ . Neste momento o K^+ do meio intracelular desloca-se para fora da célula. Esse processo é chamado de repolarização. Na realidade, a quantidade de K^+ que sai da célula pode mesmo determinar que o potencial ultrapasse o potencial de repouso antes que os canais de K^+ sejam fechados de forma que o neurônio é hiperpolarizado por um breve período de tempo.

As correntes iônicas transmembrana produzem circuitos locais de corrente ao longo do axônio, ativando áreas vizinhas e determinando com isto a propagação do potencial de ação para as áreas de repouso. O impulso nervoso propaga-se ao longo dos axônios, libera substâncias químicas na fenda sináptica que, por sua vez, promovem a passagem do mesmo para a célula pós-sináptica.

A expressão *condução axônica* refere-se à passagem de corrente ao longo do axônio, enquanto que transmissão sináptica refere-se à transmissão do impulso nervoso pela junção sináptica. Os anestésicos locais e algumas toxinas animais

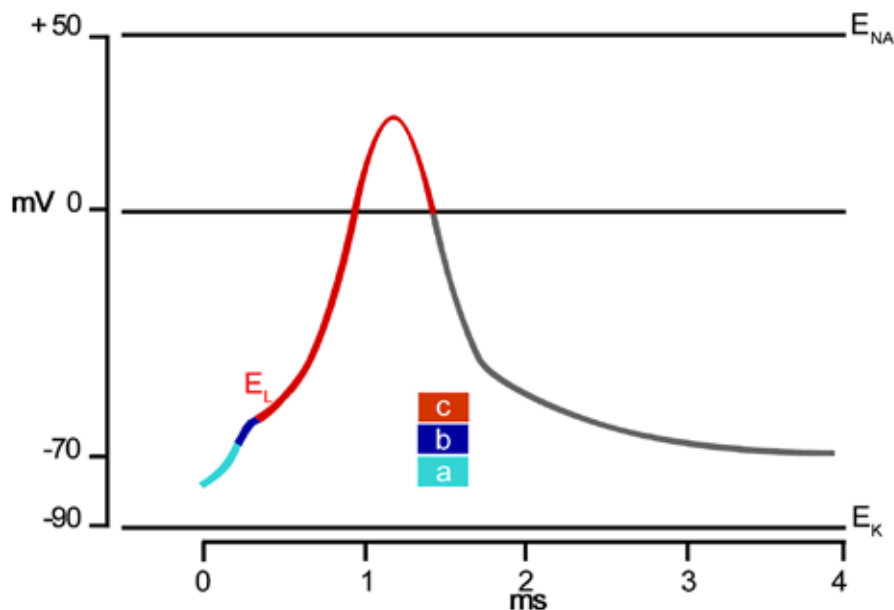


Fig. 2.6 - Registro ao potencial de ação em uma fibra nervosa. Os estímulos a e b, sendo de fraca intensidade, determinam o aparecimento de potenciais locais ou sublimiares. Quando o estímulo possui intensidade suficiente para despolarizar a membrana até o nível de descarga ou potencial de ação (E_L), há o disparo do potencial de ação (c). Observar que na fibra em repouso o potencial de membrana está mais próximo do potencial de equilíbrio do potássio ($E_K = -90\text{ mV}$) e muito distante do potencial de equilíbrio do Na^+ ($E_{\text{Na}} = +60\text{ mV}$).

(como a tetrodotoxina existente em certos peixes) bloqueiam os canais de Na^+ e, conseqüentemente, inibem a geração e propagação do potencial de ação. Com isso, o impulso nervoso gerado nos receptores sensoriais não se propagam para os centros de integração das sensações que, como vimos, estão localizados em regiões especializadas do SNC. Esse é o mecanismo de atuação dos anestésicos locais. Poucas são as drogas que, em concentrações que não lesam as células, interferem com a condução axônica do potencial de ação. A transmissão sináptica, por outro lado, é afetada por um grande número de drogas que interferem na síntese, liberação, metabolização e ação dos neurotransmissores em nível de terminação nervosa ou de membrana pós-sináptica. Enquanto o processo de propagação axonal dos potenciais de ação é bastante simplista, isto é, consiste em um processo tudo-ou-nada (há condução ou não há condução), a transmissão sináptica pode ser objeto de uma infinidade de processos modulatórios (isto é, processos que facilitam ou dificultam a transmissão sináptica). Essa é a razão pela qual as sinapses representam a estrutura chave para toda a plasticidade funcional exibida pelo sistema nervoso. O conhecimento da transmissão sináptica, portanto, é fundamental para a compreensão do funcionamento dos circuitos neuronais e, em conseqüência, para o entendimento dos mecanismos de aparecimento e controle da maioria das doenças que afetam o sistema nervoso central.

2.5. TRANSMISSÃO SINÁPTICA

O impulso elétrico desencadeia uma série de eventos celulares ao chegar ao terminal nervoso. Estes processos são mediados principalmente pelo íon Ca^{++} que penetra no terminal nervoso em função do decréscimo da diferença de potencial na membrana celular neuronal. A observação das sinapses ao microscópio eletrônico revela que a estrutura pré-sináptica é rica em pequenas vesículas (Fig. 2.4). Sua forma, tamanho e propriedades químicas variam com a natureza química do neurotransmissor que elas contêm. Cada vesícula contém provavelmente vários milhares de moléculas do neurotransmissor, número este que equivale ao quantum do neurotransmissor. A ligação do neurotransmissor com receptores na membrana pós-sináptica é responsável pelo aparecimento dos potenciais pós-sinápticos em miniatura. Quando a membrana pós-sináptica é despolarizada até o potencial limiar, há disparo de um potencial de ação nesta membrana pós-sináptica. Desta forma,

o impulso nervoso trafega no neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico.

2.5.1. Evidências da transmissão neuro-humoral

Para ser considerado um transmissor sináptico, uma substância deve preencher os seguintes requisitos:

- localizar-se com as enzimas necessárias para sua síntese no terminal pré-sináptico;
- ser recuperada no fluido extracelular (perfusato) durante o período de estimulação elétrica da sinapse;
- sua aplicação direta na membrana pós-sináptica deve reproduzir os efeitos da estimulação elétrica;
- a resposta da sinapse por estimulação elétrica ou por drogas agonistas é alterada da mesma maneira por seus antagonistas.

Uma característica importante da transmissão sináptica que apóia o conceito de um mecanismo neuro-humoral é o período fixo de latência entre a chegada de um impulso ao terminal axônico e o aparecimento do potencial pós-juncional. Já há muito tempo os fisiologistas reconheciam a existência de um retardo sináptico, da ordem de 1 ms, que não podia ser explicado em termos de velocidade de condução nos neurônios pré e pós-sinápticos. T. H. Bullock e S. Hagiwara estudaram a transmissão sináptica através da inserção de micropipetas de registro de neurônios da lula gigante de modo a ser feito o registro simultâneo dos impulsos elétricos nas fibras pré e pós-sinápticas após estimulação da fibra pré-sináptica. Os experimentos demonstraram, de maneira inequívoca, o retardo de 0,5 a 2,0 ms na transmissão do impulso pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico. Além disso, a despolarização ou hiperpolarização de qualquer um dos elementos sinápticos induzia alterações detectáveis no outro. Estas descobertas são, portanto, consistentes com a mediação química da transmissão sináptica e não com a passagem direta de corrente elétrica através da sinapse.

A existência da mediação química da transmissão sináptica, entretanto, não exclui a existência de sinapses elétricas. Nestas, o impulso nervoso é transmitido diretamente de um neurônio para outro sem a necessidade de mediador químico. Na verdade, as sinapses elétricas são comuns em invertebrados e em algumas estruturas mais antigas do sistema nervoso central dos vertebrados. Pouco se conhece,

entretanto, sobre o funcionamento e importância das sinapses elétricas em animais superiores.

2.5.2. Mediadores químicos

Os sítios receptores, situados em moléculas protéicas da membrana pós-sináptica, têm uma estrutura particular que lhes permite reconhecer especificamente a molécula do transmissor. A combinação do transmissor com os receptores da membrana pós-sináptica produz uma alteração de sua configuração espacial. Esta alteração permite que o receptor abra canais específicos, modificando rapidamente a polaridade da membrana. Alternativamente, o neurotransmissor também pode ativar enzimas formadoras de mensageiros químicos no citoplasma do neurônio pós-sináptico que, por sua vez, provocam alterações mais lentas e persistentes nas propriedades elétricas da membrana neuronal ou, ainda, modificam a velocidade de reações químicas no citoplasma e núcleo deste neurônio. Esta sequência de eventos celulares pode resultar em efeitos de curto e de longo prazo. Entre os primeiros pode ser citado, como exemplo, o potencial elétrico pós-sináptico, gerado por alterações na permeabilidade iônica da membrana, e entre os segundos, a fosforilação de proteínas citoplasmáticas que medeiam vários processos, como aqueles relacionados à memória de longo prazo. Ainda deve ser destacado que a ação de mensageiros intracelulares resulta também em eventos intranucleares, como a síntese de novas proteínas.

Uma vez caracterizada como transmissora, uma substância atua no neurônio pós-sináptico de várias formas e, em razão disso, é necessária uma definição operacional de como ela atua no circuito célula-célula. Dependendo, portanto, da maneira como agem sobre a célula-alvo, os transmissores sinápticos são classificados como neurotransmissores, neuro-hormônios, neuromoduladores ou neuromediadores.

2.5.2.1. Neurotransmissores: O critério para identificação de um neurotransmissor baseia-se fundamentalmente na demonstração de que uma substância contida em um neurônio é liberada por aquele neurônio para transmitir informação para seu alvo pós-sináptico. Na estreita fenda entre os neurônios, no sistema nervoso central, acontece uma sequência elaborada de eventos moleculares. Após a síntese do transmissor, ele, em geral, é armazenado dentro de pequenas vesículas no interior do terminal sináptico. A chegada neste terminal de um impulso nervoso promove um influxo de cálcio, que resulta na liberação do transmissor, contido nas vesículas, para o espaço sináptico. As moléculas do transmissor

ligam-se a proteínas receptoras específicas existentes na membrana pós-sináptica, disparando uma série de reações. Estas substâncias ou promovem excitação (despolarização) ou inibição (hiperpolarização) no neurônio pós-sináptico. Estas ações culminam em efeitos de curto prazo (por exemplo, potencial elétrico gerado por alterações na permeabilidade iônica da membrana) e de longo prazo (como, por exemplo, a fosforilação de proteínas que ocorrem nos neurônios pós-sinápticos em processos relacionados à memória de longa duração). A ação do neurotransmissor pode ser terminada por vários meios, incluindo a sua recaptção pelo terminal axônico, pela degradação enzimática ou difusão pelos espaços intersticiais.

2.5.2.2. Neuro-hormônios: São substâncias secretadas na circulação por um neurônio. Esta denominação surgiu com base no fato de que células secretoras de peptídeos do circuito hipotálamo-hipofisário foram originariamente descritas como neurosecretórias, isto é, embora recebessem informação sináptica de outros neurônios centrais, elas lançavam suas substâncias transmissoras na circulação, como se fossem hormônios. Este termo, entretanto, parece ter perdido o significado, uma vez que hoje sabemos que os neurônios secretadores de peptídeos hipotalâmicos podem formar sinapses tradicionais com outros neurônios centrais.

2.5.2.3. Neuromoduladores: São substâncias que influenciam a atividade neuronal de forma diferente dos neurotransmissores. Em geral os neuromoduladores aumentam ou diminuem de forma mais prolongada a excitabilidade neuronal de uma determinada região. Os neurotransmissores são produzidos em sítios celulares não sinápticos como, por exemplo, as células gliais. Entre os neuromoduladores, destacam-se a amônia, o CO₂, os hormônios esteróides circulantes, a adenosina e as prostaglandinas.

2.5.2.4. Neuromediadores: São substâncias que participam da resposta pós-sináptica ao transmissor. Os exemplos mais salientes são o AMP cíclico e o GMP cíclico que atuam como segundos mensageiros em sítios específicos de transmissão sináptica.

2.5.3. Sinapses excitatórias e inibitórias

A entrada de íons na membrana pós-sináptica gera alterações no potencial desta membrana, sendo a amplitude deste tanto maior quanto maior o número de moléculas do neurotransmissor que se combina com os receptores. O potencial pós-sináptico excitatório (PPSE) é gerado por uma despola-

rização gradual da membrana pós-sináptica, a qual, atingindo um valor crítico ou limiar, desencadeia um potencial de ação que se propaga pela região eletricamente excitável da membrana. Trata-se da sinapse excitatória. O PPSE é gerado por aumento das cargas positivas no interior da célula (influxo de Na^+ e Ca^{++} ou bloqueio da saída de K^+).

O potencial pós-sináptico inibitório (PPSI) é gerado por uma hiperpolarização da membrana pós-sináptica dada pela abertura de canais que permitem a entrada seletiva de íons cloro ou a saída de íons K^+ , o que aumenta ainda mais a negatividade da face interna da membrana. Durante a ocorrência de PPSI, em consequência, o potencial de membrana afasta-se do limiar de disparo. Nestas condições, a membrana pós-sináptica torna-se menos susceptível de ser despolarizada por impulsos excitatórios. Isso dificulta a geração de descargas excitatórias em neurônios pós-sinápticos. Trata-se de uma sinapse inibitória. Este processo de transmissão sináptica aplica-se principalmente às sinapses axo-somáticas e axo-dendríticas.

Um passo importante na compreensão da neurotransmissão no SNC foi a demonstração da presença de encefalinas, substância P, somatostatina e outros peptídeos no tecido nervoso. Estes neuropeptídeos podem despolarizar ou hiperpolarizar terminais nervosos ou células pós-sinápticas. Nos contatos axo-axônicos, outros processos podem estar em curso. É o caso, por exemplo, da inibição pré-sináptica – sinapses mediadas pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) ou glicina, que são neurotransmissores inibitórios do SNC – que não influencia diretamente a excitabilidade da membrana pós-sináptica. O processo inibitório, na realidade, provoca uma diminuição da liberação da substância transmissora do terminal pré-sináptico (maiores detalhes ao final do capítulo).

A seguir, descreveremos a localização e as propriedades dos principais neurotransmissores do SNC.

2.6. PRINCIPAIS NEUROTRANSMIS- SORES

2.6.1. Acetilcolina

A acetilcolina foi o primeiro neurotransmissor a ser identificado. A colina acetiltransferase (CAT) é a enzima responsável por sua síntese, enquanto que a acetilcolinesterase (ACE), é responsável pela sua degradação. A acetilcolina interage com receptores colinérgicos muscarínicos ou nicotínicos. Estes

receptores foram mais bem caracterizados em nível periférico. São nicotínicos os receptores situados na junção entre neurônios motores e o músculo esquelético (placa motora) e aqueles situados nos gânglios autonômicos. São muscarínicos os receptores localizados nas junções neuroefetoras no músculo cardíaco, músculo liso e células de tecido glandular.

No cérebro, a acetilcolina está principalmente localizada na área tegmental lateral do rombencéfalo, incluindo os núcleos parabraquial e pedúnculo-pontino. Este complexo de neurônios colinérgicos dá origem a um sistema de fibras ascendentes, designado de via tegmental dorsal, que se projeta para o colículo superior, área pré-tectal anterior e outros núcleos talâmicos. Um número considerável de fibras conecta-se à área tegmental de Tsai, que é parte da formação reticular. Assim, como a origem e distribuição desta via sobrepõe-se em parte à do sistema ativador reticular ascendente (SARA), acredita-se que mecanismos colinérgicos constituem um componente essencial deste sistema. Um outro contingente importante de neurônios colinérgicos é encontrado no *prosencéfalo basal*, constituído pela região septal, a banda diagonal de Broca e o núcleo basal de Meynert (núcleo mergulhado no interior da substância inominata, à frente do globo pálido). Daí, estas fibras projetam-se para o hipocampo, o hipotálamo lateral e o complexo amigdalóide, principalmente o núcleo basal e córtex frontal. A grande população de células colinérgicas no prosencéfalo basal tem sido implicada em uma variedade de processos fisiológicos e comportamentais. A via para o hipocampo pode mediar processos de memória e aquela para a amígdala pode estar envolvida na modulação de processos afetivos. Em termos neuropatológicos, cabe aqui mencionar que na doença de Alzheimer ocorre uma redução considerável de enzimas que sintetizam acetilcolina no prosencéfalo basal, e o núcleo basal de Meynert sofre uma degeneração profunda e seletiva. Estas últimas alterações têm sido verificadas também em pacientes com a doença de Parkinson. Uma base neuroquímica comum para estes dois processos patológicos não pode ser descartada, tendo em vista que quantidades significativas de acetilcolina também são encontradas no neo-estriado, estrutura que está seguramente envolvida no controle do comportamento motor.

2.6.2. Aminas biogênicas

As aminas biogênicas incluem as catecolaminas — dopamina, noradrenalina e adrenalina — e uma indolamina, a serotonina ou 5-hidroxitriptamina

(5-HT). A biossíntese das aminas biogênicas é feita a partir da conversão de aminoácidos na presença de enzimas específicas. As catecolaminas são derivadas do aminoácido tirosina, que é convertido na diidroxifenilalanina (DOPA) pela enzima tirosina hidroxilase. Uma segunda enzima, a descarboxilase de aminoácidos aromáticos (DAA), converte a DOPA em dopamina que, por sua vez, é sucessivamente convertida em noradrenalina e adrenalina, reações que são especificamente catalisadas pelas enzimas dopamina beta-hidroxilase (DBH) e feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT), respectivamente. A sequência de reações de síntese da serotonina compreende dois passos: o aminoácido triptofano é inicialmente convertido em 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano hidroxilase, e o 5-hidroxitriptofano sofre então a ação da enzima DAA e é convertido em serotonina.

Os grupos neuronais que sintetizam as monoaminas estão situados principalmente no tronco cerebral, e distribuem seus produtos de síntese através de projeções finas que se ramificam profusamente para diversas regiões do cérebro e medula espinal. Os grupos celulares noradrenérgicos são chamados de A₁-A₇, os dopaminérgicos de A₈-A₁₄, os serotoninérgicos de B₁-B₉, e os adrenérgicos de C₁-C₂. Cada sistema monoaminérgico é anatomicamente distinto, e presumivelmente serve a diferentes papéis funcionais.

A seguir, abordaremos os principais aspectos relativos a cada amina biogênica em particular.

2.6.2.1. Dopamina: Mais da metade do conteúdo de catecolaminas do SNC é constituída de dopamina. Em nível de sistema nervoso autônomo, os neurônios dopaminérgicos são encontrados no mesentério intestinal, onde presumivelmente regulam o tônus vascular intestinal no período pós-prandial. Neurônios que sintetizam dopamina são encontrados no mesencéfalo, diencéfalo e telencéfalo. Os principais grupos são os núcleos mesencefálicos A₉ e A₁₀. O A₉ encontra-se na parte compacta da substância negra e dá origem ao sistema mesoestriatal (nigroestriatal). A doença de Parkinson é caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra. O A₁₀ situa-se na área do tegmento ventral e dá origem ao sistema mesolímbico. Suas fibras ascendem no feixe prosencefálico medial e distribuem-se no bulbo olfatório, hipocampo, núcleo septal lateral, núcleo accumbens, núcleo do leito da estria terminal e complexo amigdalóide. A hiperatividade do núcleo A₁₀ pode representar um importante fator associado à fisiopatologia da esquizofrenia. Em nível de diencéfalo existe um grupo compacto de células

dopaminérgicas (A₁₂), situado no núcleo infundibular, constituindo o sistema de mesmo nome. Há fortes indícios de que a dopamina liberada das fibras túbero-infundibulares seja transportada até a pituitária, via sistema porta hipotálamo-hipofisário, para inibir as células secretoras de prolactina na adenoipófise. As drogas antipsicóticas, ao bloquearem os receptores de dopamina neste sistema, aumentam os níveis circulantes de prolactina, resultando na secreção inapropriada de leite (galactorréia), mesmo em homens. Um sistema denominado mesocortical também se origina no núcleo A₁₀ e termina em áreas corticais incluindo a parte medial do lobo frontal, os córtices pré-piriforme, piriforme e do giro do cíngulo. Estas regiões também têm sido consideradas parte do sistema límbico.

2.6.2.2. Noradrenalina: Em nível periférico, a noradrenalina é o principal neurotransmissor das fibras adrenérgicas. Acredita-se que cerca de 80% dos terminais adrenérgicos tenham como neurotransmissor a noradrenalina. No SNC, neurônios que sintetizam noradrenalina estão restritos às regiões bulbar e pontina. O grupo mais importante é o grupo A₆ situado no *locus coeruleus*, núcleo situado no assoalho do IV ventrículo, na transição entre o bulbo e a ponte. O *locus coeruleus* é o mais importante núcleo noradrenérgico do encéfalo. Seus eferentes constituem dois sistemas ascendentes de fibras, um feixe noradrenérgico dorsal (o mais proeminente) e uma via periventricular dorsal. O primeiro atravessa o tegmento mesencefálico próximo à substância cinzenta periaquedutal, para onde envia projeções, como também para os colículos superior e inferior, e núcleos da rafe. Na altura do fascículo retroflexo, o feixe arqueia-se dorso-ventralmente, e envia projeções para o tálamo e hipotálamo onde se junta ao feixe prosencefálico medial. Daí suas fibras dirigem-se para a região septal, amígdala, formação hipocampal, bulbo olfatório, banda diagonal de Broca e o neocórtex. O braço rostral da via periventricular ascende ao diencéfalo através da parte ventromedial da substância cinzenta periaquedutal, formando parte do fascículo longitudinal dorsal. Este sistema de fibras projeta-se principalmente para o hipotálamo.

As células do *locus coeruleus* são ativadas por estímulos estressantes e ameaçadores. Sua estimulação produz uma reação comportamental e cardiovascular característica de medo. Com base nisto, D. E. Redmond e colaboradores propuseram que o *locus coeruleus* funcionaria como acionador de um "sistema de alarme". Em outras palavras, acredita-se que esta estrutura promoveria uma monitorização contínua do ambiente quanto aos eventos

importantes e prepararia o organismo para enfrentar situações de emergência.

2.6.2.3. Adrenalina: A adrenalina é a catecolamina predominante na medula supra-renal. São bem conhecidos os efeitos periféricos da ativação simpática decorrente de sua liberação durante o estresse. Entretanto, muito pouco é conhecido em relação às ações da adrenalina no SNC. A origem destes neurônios situa-se no rombencéfalo caudal, no núcleo do trato solitário e adjacências, onde se acredita estejam envolvidos na regulação cardiovascular. Em ratos com hipertensão arterial espontânea, os níveis da enzima responsável pela síntese da adrenalina (PNMT) nestas áreas rombencefálicas estão mais elevados que em ratos normotensos. A inervação adrenérgica do hipotálamo dorsomedial tem sido implicada na regulação da ingestão de alimentos. As drogas que interferem nas sensações de fome e saciedade (anorexígenos) interferem com a neurotransmissão adrenérgica no hipotálamo.

2.6.2.4. Serotonina: Neurônios contendo serotonina ocorrem no mesencéfalo, ponte e medula oblonga, mas em todas estas partes do encéfalo eles estão essencialmente confinados às zonas mediana e paramediana. Os neurônios serotoninérgicos estão distribuídos principalmente dentro de entidades citoarquitônicas específicas, conhecidas como "núcleos da rafe". Os núcleos da rafe estão situados em um contínuo dentro do tronco encefálico, sendo que os principais são: os núcleos obscuro, pálido, magno, pontino, mediano (também conhecido como central superior) e dorsal. Os núcleos da rafe não contêm apenas neurônios serotoninérgicos. Como evidência disso, o núcleo dorsal da rafe possui a maior proporção de neurônios serotoninérgicos (70%) mas o núcleo rafe-pontino possui apenas 10% dos mesmos. As vias serotoninérgicas ascendentes seguem um estreito paralelismo com as vias noradrenérgicas no seu curso ascendente.

As vias serotoninérgicas ascendentes originam-se do núcleo mediano da rafe e do núcleo dorsal da rafe. Do núcleo mediano da rafe, as fibras projetam-se para o tálamo e áreas inervadas pelo feixe prosencefálico medial, com destaque para o hipocampo. Estas vias estão envolvidas na tolerância ao estresse persistente, na inibição comportamental induzida por estímulos aversivos e na impulsividade. Do núcleo dorsal da rafe, as fibras projetam-se para os colículos, substância cinzenta periaquedutal, amígdala e neocórtex. Acredita-se que estas vias sejam estimuladas por eventos aversivos e atuem na regulação do comportamento defensivo. Em razão disso, estas vias podem estar envolvidas na manifestação de certas doenças mentais como a ansiedade, pânico e depressão. De

fato, pacientes com depressão endógena apresentam baixos níveis do principal metabólito da serotonina, o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA).

Como as vias serotoninérgicas ascendentes inervam as arteríolas cerebrais, acredita-se que a serotonina esteja envolvida na etiologia de distúrbios cerebrovasculares, como a isquemia e a enxaqueca. Estas vias também têm sido implicadas na regulação do sono.

As vias serotoninérgicas descendentes originam-se no núcleo magno da rafe, no bulbo, e projetam-se ao corno dorsal da medula, onde a serotonina exerce um papel regulador sobre a transmissão de impulsos dolorosos que penetram e ascendem na medula dorsal. Estas vias constituem, portanto, um importante sistema descendente de controle da dor.

Existem vários tipos de receptores serotoninérgicos no SNC. Os mais conhecidos são o 5-HT₁, o 5-HT₂ e o 5-HT₃. O receptor 5-HT₁ é subdividido em 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b} e 5-HT_{1c}. A busca de compostos que atuem seletivamente nestes receptores é bastante intensa. Dentre os compostos que afetam a transmissão serotoninérgica destaca-se o LSD. Ele reduz a taxa de renovação de 5-HT no cérebro e inibe a frequência de disparo dos neurônios da rafe. Esta última ação pode ser responsável pelos seus efeitos alucinogênicos, uma vez que os mesmos podem resultar da inibição de um sistema que inibe tonicamente os impulsos visuais e sensoriais. A ausência desta inibição constituiria a base para o aparecimento das alucinações visuais e auditivas que são bastante características da intoxicação com o LSD, mescalina e outros alucinógenos.

2.6.3. Aminoácidos

O SNC contém altas concentrações de certos aminoácidos, particularmente glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA na sigla em inglês). Estes aminoácidos são extremamente potentes em alterar a descarga neuronal. No início, muitos fisiologistas mostraram-se relutantes em aceitar estas substâncias como neurotransmissoras, em vista da dificuldade de separar as suas ações como transmissoras das funções conhecidas dos aminoácidos como precursores de proteínas. Outros argumentos importantes levantados contra o seu papel como substâncias neurotransmissoras prendiam-se aos efeitos genéricos promovidos por elas. Os aminoácidos dicarboxílicos (glutamato, aspartato) produzem sempre excitação, e os monocarboxílicos (GABA, glicina, taurina e beta-alanina) produzem inibição. Estes efeitos eram explicados como sendo decorrentes de ações inespecíficas sobre a atividade

neuronal. Com os estudos realizados nos últimos 20 anos esses argumentos não mais se sustentam e são inúmeras as evidências que apontam para o papel destas substâncias como neurotransmissores.

2.6.3.1. Monocarboxílicos: O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. É produzido pela remoção enzimática de um grupo carboxílico do ácido glutâmico. Embora o GABA possa ser um neurotransmissor de sistemas de projeção axônica longa, ele é principalmente encontrado em interneurônios. É encontrado por todo o SNC, mas aqui destacaremos a sua localização em áreas onde sua ação está mais bem esclarecida.

Em circuitos locais de neurônios, o GABA é encontrado no córtex cerebelar, nas células de Golgi e nas células em cesto. No núcleo dorsal da rafe, o GABA exerce uma inibição tônica sobre os neurônios serotoninérgicos deste núcleo. Na substância cinzenta periaquedutal e colículos superiores, ele exerce um controle inibitório tônico sobre neurônios envolvidos no comportamento de medo. É um importante neurotransmissor no "sistema extrapiramidal", onde é encontrado em interneurônios ou em axônios de projeção que se originam no estriado e se projetam para a substância negra, *pars reticulata*, onde influencia as células de origem da via dopaminérgica nigroestriatal. Da substância negra (*pars reticulata*), fibras GABAérgicas projetam-se para o teto mesencefálico, onde controlam aspectos motores relacionados ao comportamento de fuga.

Existem dois tipos de receptores GABA: GABA_A e GABA_B. Os receptores GABA_A parecem estar limitados à distribuição pós-sináptica nos dendritos e corpos celulares. O complexo receptor GABA consiste em um sítio de reconhecimento GABA, um sítio de ligação benzodiazepínico e um canal de íons cloro. A ligação de uma benzodiazepina a seu sítio de ligação (subunidade alfa) aumenta a afinidade do seu sítio receptor (subunidade beta) ao GABA. Estes receptores possuem um importante papel na regulação de estados emocionais. Os receptores GABA_B parecem estar envolvidos no controle da atividade muscular.

Outros neurotransmissores inibitórios importantes são a glicina e a taurina. A glicina atua basicamente na porção caudal do tronco encefálico e medula espinal, onde é liberada de interneurônios. A taurina está amplamente distribuída no cérebro, mas é encontrada principalmente no córtex cerebral e cerebelo. Existe uma tendência em classificar a glicina e a taurina como neuromoduladores, ao invés de neurotransmissores, em vista de inúmeras evidências que mostram uma ação moduladora

destas substâncias nas membranas neuronais e na liberação de outros transmissores.

2.6.3.2. Dicarboxílicos: Estes aminoácidos são substâncias transmissoras excitatórias usadas por um grande número de neurônios do SNC. Os principais são o ácido glutâmico e o ácido aspártico. As seguintes vias usam estes aminoácidos excitatórios como neurotransmissor: células piramidais neocorticais, que se projetam para os núcleos da base e tálamo; fibras córtico-tectais, que incidem sobre o colículo superior; e fibras hipocâmpais, que percorrem o fórnix e projetam-se para o hipotálamo, amígdala e núcleo *accumbens*. Além disto, vários trabalhos sugerem que o glutamato e o aspartato sejam os transmissores das fibras aferentes primárias que entram no SNC através do nervo trigeminal e raízes espinais dorsais.

2.6.4. Neuropeptídeos

Após as descobertas, no início da década de 70, de que além do seu papel metabólico, certos aminoácidos poderiam também servir como neurotransmissores, começaram a surgir evidências do envolvimento dos neuropeptídios no processo de transmissão sináptica. Neste sentido, tem sido impressionante o número de peptídios caracterizados como neurotransmissores nas duas últimas décadas. Descobriu-se que vários peptídios hipofisotróficos, como a somatostatina, o ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e os hormônios liberadores de tireotrofina e de hormônios sexuais, apresentam uma ampla distribuição no cérebro tal como observado em relação aos neurotransmissores clássicos. O conceito original de que os hormônios peptidérgicos que se originam no hipotálamo médio-basal atuavam somente através do sistema porta hipofisário para liberar os hormônios tróficos da adeno-hipófise teve de ser abandonada. Segundo alguns autores, os cerca de 30 neuropeptídios já descritos no cérebro não chegam a representar 10% do número que efetivamente deve existir no SNC, de forma que ainda existe um longo caminho a ser percorrido neste campo de pesquisa. A seguir, comentaremos sobre os principais neuropeptídeos conhecidos.

2.6.4.1. Substância P: A substância P foi descoberta há cerca de 50 anos, no cérebro e intestino. A ação no SNC deste undecapeptídeo (peptídeo com onze aminoácidos) caracteriza-se por um efeito excitatório que se desenvolve lentamente e persiste por longo tempo. Cerca de 20% dos neurônios dos gânglios da raiz dorsal, bem como do gânglio trigeminal, contêm substância P. Estes neurônios estão

provavelmente envolvidos na transmissão de estímulos de dor.

A substância cinzenta periaquedutal em ratos contém um agrupamento celular que origina uma via ascendente de neurônios contendo substância P, que se projeta a regiões rostrais através do feixe prosencefálico medial. As fibras desta via projetam-se para o núcleo septal lateral e regiões mediais do córtex frontal. Uma significativa concentração de substância P do encéfalo também existe nas fibras de projeção do estriado para a substância negra *pars reticulata*. A concentração deste neuropeptídeo na substância negra está apreciavelmente reduzida em pacientes com Coreia de Huntington e em pacientes com síndromes parkinsonóides. O mecanismo subjacente a esta redução parece ser diferente nas duas doenças. Enquanto na coreia de Huntington a redução é presumivelmente associada à degeneração neuronal no estriado, no Parkinson o estriado está intacto e a redução na concentração da substância P pode ser uma consequência secundária da diminuição dos neurônios dopaminérgicos na substância negra. Vias descendentes, de significado funcional ainda desconhecido, são constituídas de fibras que se originam na substância cinzenta periaquedutal e no núcleo magno da rafe, e projetam-se para a medula espinal. Nestas últimas projeções, a substância P parece coexistir com a serotonina. Evidências recentes apontam para um papel da Substância P localizada na substância cinzenta periaquedutal dorsal na mediação de estados aversivos associados à ansiedade.

2.6.4.2. *Neurotensina*: Trata-se de um tridecapeptídeo que foi originalmente isolado de extratos hipotalâmicos bovinos. Estudos de radioimunoensaio confirmaram posteriormente a sua presença no hipotálamo e trato gastrointestinal. Atualmente, sabemos que a neurotensina está distribuída em várias estruturas do SNC e em várias delas já foi detectada sua coexistência com a dopamina. Dentre os seus papéis funcionais destacam-se os efeitos neuroendócrinos influenciando a liberação de diversos neuro-hormônios na pituitária anterior, hipotermia, alterações na pressão arterial e uma analgesia que parece não ser de origem opióide, uma vez que não é afetada pela administração de um antagonista específico de receptores opióides, como o naloxone.

2.6.4.3. *Glucagon, Polipeptídeo Intestinal Vasoativo e Colecistocinina*: Vários peptídeos que se imaginava serem produzidos apenas no intestino e nas glândulas endócrinas têm sido também detectados no SNC. O polipeptídeo intestinal vasoativo (PIV) e a colecistocinina (CCK) são considerados integran-

tes da família do glucagon tendo em vista a elevada homologia das suas moléculas. O glucagon é secretado pelo pâncreas e está primariamente envolvido no controle do metabolismo glicídico e lipídico durante o jejum. A CCK é sintetizada na mucosa duodenal, e estimula a secreção pancreática e a produção e ejeção da bile. O PIV é também produzido no duodeno e, além de apresentar um potente efeito vasodilatador, também estimula a conversão de glicogênio em glicose e potencializa a produção de insulina pelo pâncreas. Mapas relativamente detalhados têm sido obtidos de neurônios do SNC contendo estes peptídeos através da utilização de testes de imunorreatividade ao anti-soro dos mesmos.

2.6.4.4. *Opióides Endógenos*: Destacam-se no grupo dos opióides endógenos três grandes famílias: a pró-opiomelanocortina, a pró-encefalina e a pró-dinorfina, que existem em circuitos neurais independentes. Estes precursores dão origem, respectivamente, às endorfinas, encefalinas e dinorfinas. Todas compartilham de algumas ações sobre os chamados receptores opióides envolvidos na regulação pelo SNC de vários processos fisiológicos que vão desde o controle da dor até ajustes da função cardiovascular. Existem também evidências que implicam estes peptídeos na mediação dos efeitos do estresse, nos distúrbios do humor e do pensamento.

2.7. TRANSMISSÃO SINÁPTICA MULTIMEDIADA

Estudos histoquímicos, imunocitoquímicos e rádio-autográficos têm demonstrado que um ou mais peptídeos podem estar presentes nos mesmos neurônios que contêm um dos neurotransmissores clássicos (por exemplo, serotonina ou dopamina). A mediação sináptica compartilhada por dois ou mais neurotransmissores é também conhecida como *cotransmissão*. Assim, tem sido demonstrado que a substância P coexiste com a dopamina, a acetilcolina e a serotonina. Nesta condição, este peptídeo pode, por exemplo, impedir a dessensibilização do receptor nicotínico à acetilcolina nas células cromafins da medula suprarrenal. A neurotensina coexiste com a dopamina em terminais nervosos dos núcleos da base, onde pode modular os efeitos dessa amina biogênica sobre a atividade locomotora. Tem também sido relatado que a CCK coexiste com o GABA e a dopamina. Inúmeros estudos vêm sendo realizados no sentido de investigar um possível papel fisiopatológico da CCK e da neurotensina na esquizofrenia, o que faz sentido na medida que disfunções nas vias neurais dopaminérgi-

cas, onde estes neuropeptídeos têm sido encontrados, estão claramente implicadas nesta patologia.

2.7.1. Ação pré e pós-sináptica

As ações de transmissores sobre os sistemas de comunicação sináptica podem ser convenientemente organizadas em categorias pré e pós-sináptica. A categoria pré-sináptica inclui todos os eventos no pericário e terminal nervoso que regulam a síntese do transmissor (incluindo a aquisição de substratos adequados e co-fatores), armazenamento, liberação, recaptação e catabolismo. Dois fenômenos importantes que ocorrem a este nível são a inibição e a facilitação pré-sináptica. Inibição e facilitação pré-sináptica referem-se a processos que envolvem outras células nervosas que fazem sinapses com o terminal sináptico, influenciando a liberação do neurotransmissor (Fig. 2.4). Elas constituem as chamadas sinapses axo-axônicas ou pré-sinápticas, que regulam a transferência de informações entre os neurônios pré e pós-sinápticos através de neurotransmissores que vão atuar em receptores localizados nos terminais nervosos (receptores pré-sinápticos). O neurotransmissor pré-sináptico inibitório mais conhecido é o GABA. A inibição pré-sináptica ocorre quando o terminal de um axônio aferente (terminal 1), que libera um neurotransmissor excitatório, tem um outro terminal justaposto a ele (terminal 2). O terminal 2 inibe a liberação do neurotransmissor do terminal 1, o qual passa a excitar menos a célula pós-sináptica sobre a qual atua.

Alguns neurônios possuem ainda receptores para seus próprios neurotransmissores que, em geral, estão estocados no seu terminal nervoso. Estes receptores são também chamados de somato-dendríticos devido a sua localização nos corpos celulares ou dendritos de onde regulam ou controlam a frequência de disparos neuroniais reduzindo a liberação de seus neurotransmissores nos terminais nervosos. Esta categoria especial de receptores é chamada de auto-receptores. As ações dos neurotransmissores nestes auto-receptores reduzem a frequência de disparo do neurônio e, portanto, fornecem um mecanismo de feedback que controla a concentração do transmissor na fenda sináptica.

Ambos os processos regulam em sentidos opostos a corrente de Ca^{++} no terminal nervoso. Na inibição pré-sináptica, este fluxo de Ca^{++} ocorre através de dois mecanismos: no primeiro, a ativação dos receptores pré-sinápticos promove uma redução da abertura dos canais de Ca^{++} , deprimindo o influxo

de Ca^{++} para o terminal; no segundo, ocorre um aumento da condutância ao Cl^- , o que determina uma diminuição na magnitude do potencial de ação no terminal nervoso. Em consequência da menor despolarização, menos canais de Ca^{++} são ativados nos terminais nervosos.

Na facilitação pré-sináptica, a ativação dos receptores pré-sinápticos promove uma diminuição de condutância nos canais de K^+ , o que leva a um aumento da duração do potencial de ação, permitindo, como consequência, um maior influxo de Ca^{++} para o terminal nervoso e maior liberação de seu neurotransmissor.

A categoria pós-sináptica inclui todos os eventos que se seguem à liberação do neurotransmissor na vizinhança do receptor pós-sináptico, em particular os mecanismos moleculares pelos quais a ocupação do receptor pelo transmissor resulta em alterações nas propriedades da membrana da célula pós-sináptica (alterações no potencial de membrana), como também em ações bioquímicas mais persistentes (alterações nos nucleotídeos cíclicos intracelulares, atividade de proteína-quinasas e enzimas relacionadas).

2.8. BIBLIOGRAFIA

1. Brandão ML. Sistema nervoso central. Em: FG Graeff e ML Brandão (Eds.). Neurobiologia das doenças mentais. São Paulo: Lemos Editorial & Gráficos, 5ª edição, p. 15-58, 1999.
2. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford: Oxford University Press, 1983.
3. Eccles JC. O conhecimento do cérebro. São Paulo: Livraria Atheneu-EDUSP, 1979.
4. Graeff FG. Drogas psicotrópicas e seu modo de ação. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária, 1990.
5. Junqueira LC, Carneiro C. Histologia básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 6ª edição, 1985.
6. Hoffman BB, Lefkowitz RJ, Taylor P. Neurotransmission: Drugs acting at synaptic and neuroeffector junctional sites. Em: Hardman JG, Limbird LE (Eds). Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New

- York: McGraw-Hill, 9ª edição, p. 105-139, 1996.
7. Kandel ER. The brain and behavior. Em: Kandel ER, Schwartz JH e Jessell TM (Eds.). Principles of neural sciences. New York: McGraw-Hill, p. 19-45, 2000.
 8. Pinel JPJ. Neural conduction and synaptic transmission. Em: JPJ Pinel (Ed.). Psychobiology. Needham Heights: Simon & Schuster Inc., p. 97-127, 1992.
 9. Schmidt RF. Neurofisiologia. São Paulo: E.P.U. — Springer — EDUSP, 1972.
 10. Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the brain. Berlin: Springer-Verlag, 1985.

CAPÍTULO III

CONTROLE DA POSTURA E DO MOVIMENTO



No estudo do componente somático do sistema nervoso, com suas aferências e eferências, destacam-se dois elementos-chaves em nossa vida de relação: o neurônio e a célula muscular esquelética. É através dos músculos que o homem pode atuar sobre o meio ambiente e com ele se inter-relacionar. É através da interface entre o neurônio e a mio célula, as chamadas placas motoras do sistema nervoso somático, que estabelecemos nossa interação com o meio ambiente (observar os elementos 8, 9 e 10 da Fig. 2.5 no capítulo precedente). Isso é válido tanto para as atividades manuais do trabalho mais pesado quanto para a comunicação do pensamento mais elaborado ou da emoção mais leve. Todos os movimentos que servem a essas comunicações só podem ser bem conduzidos quando é assumida uma postura corporal compatível e alcançado um arranjo preciso no posicionamento dos grupos musculares e articulações envolvidos.

O controle nervoso da postura e do movimento é uma das funções mais importantes do sistema nervoso central. A pesquisa das funções motoras das diversas regiões do cérebro revela que as alterações ocorridas no cérebro no sentido de determinar a diferenciação progressiva do reino animal foram

realizadas mais por uma superposição de sistemas neurais responsáveis pelos reflexos e de controles adicionais do que pela transformação de estruturas pré-existentes. Neste sentido, a organização motora se estabeleceu, portanto, em estruturas neurais dispostas hierarquicamente, de forma que as estruturas primariamente responsáveis pela tarefa, os centros motores, situam-se em forma de cascata, de baixo para cima, nas várias porções do SNC desde a parte filogeneticamente mais antiga, a medula, até a mais recente, o córtex cerebral. Assim, estudaremos primeiro as funções dos centros filogeneticamente mais antigos. Em seguida, estudaremos até que ponto a ação desses centros motores pode ser modificada, modulada ou integrada pelos centros mais recentes na escala filogenética.

3.1. FUNÇÃO INTEGRATIVA DA MEDULA

Os animais “descerebrados” [denominação, anatomicamente inapropriada, mas adotada pelo uso, de uma preparação fisiológica clássica em que os animais sofrem uma secção na transição entre o

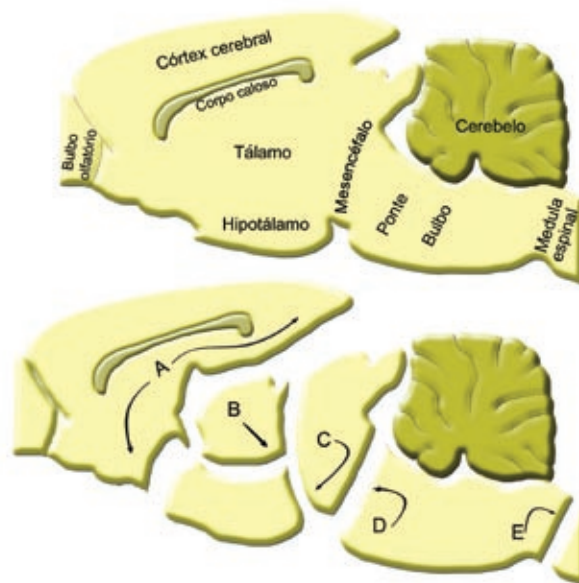


Fig. 3.1 - Secção sagital do encéfalo de rato indicando vários níveis de transecção. A — Representa a remoção dos córtices cerebrais no animal descorticado. B — Remoção dos hemisférios e do tálamo produzindo o animal hipotalâmico. C — Preparação mesencefálica, resultante da secção feita no limite superior do mesencéfalo. Essa preparação também é conhecida como cérebro isolado. D — Secção entre o mesencéfalo e a ponte, produzindo o animal “descerebrado”. E — Preparação espinal resultante da secção da parte mais alta da medula espinal. Essa preparação também é conhecida como encéfalo isolado.

mesencéfalo e a ponte (Fig. 3.1)] são ainda capazes de permanecerem pé ou mesmo se movimentar com dificuldade desde que estímulos apropriados lhes sejam aplicados. Isso significa que os centros mais caudais do neuroeixo, abaixo do cérebro, como a ponte, o bulbo e a medula espinal, são dotados de programas de postura e movimento dos quais o organismo se utiliza quando necessário, sem a necessidade do envolvimento de regiões localizadas em um nível mais alto no SNC para a consecução desses programas. Vejamos o que ocorre em resposta ao pinçamento da pata de um gato. A primeira reação é uma retração da extremidade atingida através da flexão das articulações do pulso, cotovelo e ombro. Os receptores desse reflexo flexor estão situados na pele da extremidade pinçada, e os efetores são os músculos flexores. Trata-se de um reflexo típico de proteção mediado pela medula. O tempo e a amplitude do reflexo dependem da intensidade do estímulo. Ao mesmo tempo, outros reflexos também são ativados de forma a contrabalançarem o desequilíbrio postural provocado pelo reflexo flexor.

3.2. VIAS REFLEXAS

Descargas nos neurônios motores causam contrações nos músculos. Os corpos celulares desses

neurônios estão situados nos cornos ventrais da medula espinal. Centenas de outras células fazem contatos sinápticos com esses neurônios motores que integram o grande sistema motor, ou sistema motor alfa, que pode ser ativado ou inibido por vias descendentes provenientes de centros superiores ou por vias que se originam em receptores sensoriais que penetram na medula espinal pela raiz dorsal dos nervos espinais. Essas últimas aferências do sistema motor alfa são excitatórias, mas existem também interneurônios inibitórios que modulam estes neurônios motores.

As vias neurais compostas por um neurônio sensitivo, um ou mais neurônios motores alfa e interneurônios são chamadas arcos reflexos, que não dependem necessariamente de centros superiores para serem ativados. Os arcos reflexos são classificados de acordo com o número de sinapses na via. Os reflexos monossinápticos contêm apenas uma sinapse, como é o caso do reflexo proprioceptivo binearmonial ou direto (por exemplo, o reflexo patelar). A resposta reflexa à dor é um exemplo de reflexo polissináptico, plurineuronal ou propagado. Quando um estímulo doloroso atinge nosso dedo, os impulsos trafegam na medula espinal através de fibras tipo C, desmielinizadas, que conduzem as mensagens dolorosas. Essas fibras fazem sinapses com vários interneurônios que, por sua

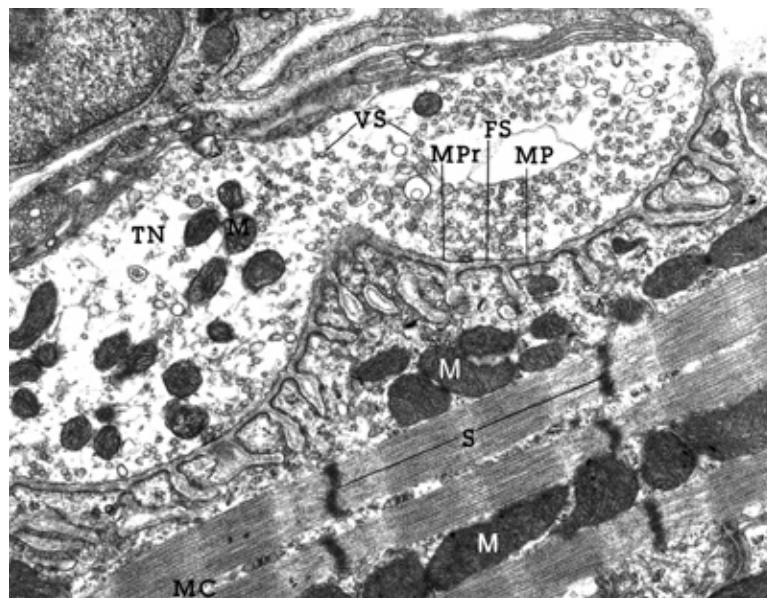


Fig. 3.2 - Eletrofotomicrografia de uma placa motora, com indicação de seus elementos principais. Um terminal axônico (TN) de um neurônio motor faz sinapse com fibras musculares (MC) cortadas longitudinalmente. Notar no terminal nervoso (TN), as vesículas sinápticas (VS) ricas em neurotransmissores (acetilcolina). Uma fenda sináptica (FS) de aproximadamente 200 ângstrons, separa a membrana pré-sináptica (MP) da membrana pós-sináptica (MP). Notar as proteínas contráteis actina (filamentos finos) e miosina (filamentos grossos) organizadas sob a forma de sarcômeros (S). Aumento: 40000X.

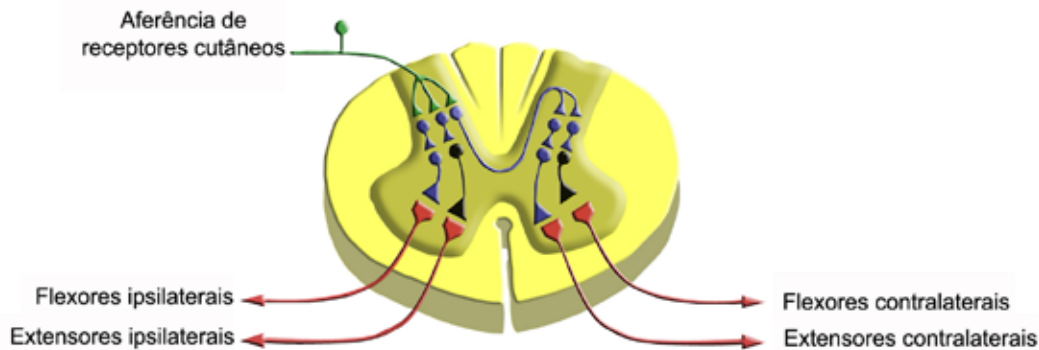


Fig. 3.3 - Circuitos neurais ativados durante o reflexo de extensão cruzada (polissináptico). Em geral, a ativação de receptores cutâneos profundos promove flexão ipsilateral e extensão contralateral através de uma rede de interneurônios excitatórios e inibitórios. Os interneurônios marcados em preto são inibitórios.

vez, excitam os neurônios motores, resultando em contração (Fig. 3.2). Outros exemplos de vias reflexas polissinápticas encontram-se nos reflexos plantar, cremastérico, cutâneo-abdominal e mucoso. Deve ser lembrado, entretanto, que essa é uma maneira bastante simplista de classificar os reflexos, porque não considera a variedade de fatores envolvidos. Para se ter uma idéia da complexidade que eles podem alcançar, basta observar o fenômeno da extensão cruzada (Fig. 3.3), uma resposta do membro oposto àquele que recebeu o estímulo nocivo, e que acompanha o reflexo de retirada, sendo parte deste. A resposta de contração dos músculos flexores e inibição dos músculos extensores permite que a parte estimulada se flexione e se afaste do estímulo nocivo, enquanto que a extensão do membro oposto permite a sustentação do corpo do animal. Um outro mecanismo local de controle da atividade motora é a inibição recorrente exercida pelas células de Renshaw (sinapses inibitórias). Um colateral de um neurônio motor forma sinapse com uma célula de Renshaw que, por sua vez, volta a fazer sinapse com o neurônio motor (ver figura de abertura do Capítulo II). Esse processo permite reduzir a velocidade de disparo do neurônio motor e, conseqüentemente, funciona como um mecanismo protetor para a fibra muscular, prevenindo contrações sustentadas e eventuais injúrias. A inibição de Renshaw constitui um circuito de retroalimentação negativa e, como tal, tem muito provavelmente a função de impedir oscilações descontroladas na atividade dos neurônios motores..

Nos vertebrados mais desenvolvidos, como os mamíferos, as porções mais altas do SNC assu-

miram progressivamente o controle das funções medulares, processo este designado de *encefalização ou predominância cerebral*. Conseqüentemente, apenas dentro de certos limites, a medula está capacitada para a função de modulação e controle dos movimentos. No ser humano, um seccionamento total da medula provoca uma paralisia imediata e permanente de todos os movimentos voluntários dos músculos inervados pelos nervos situados caudalmente em relação ao ponto de seccionamento (paraplegia ou quadriplegia). Inicialmente, desaparece a sensibilidade e a seguir os reflexos motores e vegetativos (arreflexia). Os reflexos motores recuperam-se nas semanas e meses seguintes. Com um tratamento adequado, no decorrer de seis meses a um ano, pode ser observado um determinado processo de recuperação. Os reflexos vegetativos também voltam a aparecer nesse período. Com base em um tratamento intensivo de fisioterapia, é sempre possível reabilitar o paciente para uma vida suportável e útil. Se a lesão é mais circunscrita e compromete o neurônio motor inferior, localizado nos núcleos motores de nervos cranianos ou no corno anterior da medula espinal, ou se atinge o trajeto de suas projeções eferentes, surge a chamada síndrome do neurônio motor inferior, caracterizada por paralisia flácida, hipotrofia ou atrofia muscular, hipotonia ou atonia muscular e por perda de reflexos profundos.

As lesões reversíveis decorrentes de um seccionamento medular são designadas com o nome de "choque medular". Experiências em animais permitem reproduzir essa condição em laboratório através

do resfriamento local ou anestesia de vias motoras. Sabe-se que pela interrupção das vias descendentes perdem-se inúmeros impulsos excitatórios aos neurônios motores e outros neurônios medulares, levando a uma supressão dos reflexos, que perdura por tempo igual ao bloqueio das vias.

3.3. FUNÇÕES DOS CENTROS MOTORES DO TRONCO ENCEFÁLICO

O controle reflexo da postura é relegado aos núcleos motores e a outras estruturas do tronco encefálico, cujos axônios exercem suas influências sobre os neurônios motores do corno ventral da medula através de duas grandes vias descendentes de projeção, denominadas tratos ventromedial e dorsolateral, segundo a sua localização na medula espinal. O trato ventromedial origina-se no teto mesencefálico, formação reticular e núcleos vestibulares, influencia os neurônios motores que inervam os músculos proximais e é de grande relevância para a manutenção do equilíbrio e da postura. O trato dorsolateral origina-se no núcleo rubro, influencia os neurônios motores que controlam a musculatura distal dos membros e é de grande importância no controle dos movimentos das extremidades, como por exemplo, a manipulação de objetos pelos dedos. O trato ventromedial localiza-se no funículo medial e o trato dorsolateral percorre o funículo lateral da medula.

Experimentalmente, o estudo das funções desses núcleos é realizado através do seccionamento (interrupção) das conexões entre o tronco cerebral e os centros motores situados mais acima, particularmente no cerebelo, núcleos da base e córtex motor. Um grande número de evidências têm sido obtidas, mostrando que esses centros respondem pelo controle reflexo da postura do corpo no espaço. Dentre os receptores particularmente importantes para esta função, destacam-se:

- os receptores dos órgãos do equilíbrio, situados de ambos os lados do ouvido interno (órgãos otolíticos e cristas ampolares);

- os receptores articulares cervicais (mecanorreceptores);

- os extenso-receptores dos músculos do pescoço (fusos neuromusculares). Os fusos neuromusculares são pequenos órgãos sensitivos mergulhados no interior do músculo. São constituídos por um pequeno número de fibras musculares diferenciadas (de quatro a dez), de alguns milímetros de comprimento, envoltas por uma bainha de mielina. Através desses receptores, é possível aos centros motores do tronco cerebral ajustarem a posição

normal do corpo no espaço sem a intervenção de nenhum esforço voluntário. Em maior extensão no teto mesencefálico e em menor na ponte e no bulbo esses núcleos motores vão ativar as fibras do feixe teto-espinal e retículo-espinal que, por sua vez, irão comandar a musculatura do pescoço e dos ombros.

O órgão do equilíbrio está situado imediatamente ao lado do aparelho auditivo interno. Tanto o órgão do equilíbrio como os órgãos da audição no ouvido interno são inervados pelo mesmo nervo vestibulo-coclear (VIII par craniano), que como o nome indica é composto de dois componentes, o vestibular e o coclear. Anatomicamente, o órgão do equilíbrio corresponde a estruturas muito complexas sendo, por isso, chamado de labirinto. O labirinto está completamente embutido no osso temporal, sendo de difícil acesso, tanto do ponto de vista experimental, quanto cirúrgico ou farmacológico. O órgão do equilíbrio nos transmite informações sobre a *posição da cabeça no espaço* (que podemos perceber nitidamente, mesmo com os olhos fechados e sem o auxílio de outros pontos de referência), e informa-nos sobre a *aceleração angular* (nas curvas) e sobre a *aceleração linear* (movimentos horizontais ou verticais). Este órgão funciona com certa lentidão, de modo que as sensações persistem após o término de um determinado movimento, como acontece em uma interrupção súbita de um movimento giratório. Nesse caso, se os olhos estiverem abertos, duas informações defasadas no tempo são levadas ao SNC provocando a sensação de vertigem e perturbações da coordenação motora. Todas essas informações ascendem ao SNC pelo componente vestibular do VIII nervo craniano. As fibras desse nervo, cujos corpos celulares encontram-se no gânglio vestibular, dirigem-se aos núcleos vestibulares ipsilaterais, e destes, os impulsos ou ascendem aos núcleos motores dos nervos oculomotores, o troclear e o abducente no tronco encefálico, ou atingem o arquicerebelo (lobo flóculo-nodular) através do fascículo vestibulo-cerebelar. Neste último caso, as informações são integradas no córtex cerebelar e os impulsos deixam o cerebelo pelos axônios da célula de Purkinje que se projetam para o núcleo fastigial (um dos núcleos do corpo medular do cerebelo) (ver Fig. 3.12, pág. 57). Os neurônios aí localizados originam o trato fastígio-bulbar, que é constituído de fibras que retornam aos núcleos vestibulares e por outras que se destinam à formação reticular do tronco encefálico. A partir dessas estruturas, os impulsos nervosos projetam-se nos neurônios motores do corno anterior da medula espinal através dos tratos vestibulo-espinal e retículo-espinal. O resultado de todo esse processo é o ajuste postural e a manutenção do equilíbrio.

A compreensão do papel funcional dos outros dois reflexos posturais mediados pelos receptores articulares cervicais e pelos extenso-receptores dos músculos do pescoço surgiu a partir de experimentos nos animais mesencefálico e “descerebrado” (Fig. 3.1). No animal mesencefálico, a secção é feita no limite superior do tronco encefálico (o mesencéfalo será, portanto, a parte intacta mais alta do sistema nervoso), de forma que são removidas todas as influências dos centros motores situados acima da lâmina quadrigêmea. No mesencéfalo deve ser destacado o papel dos colículos superiores na articulação das informações visuais com os movimentos de orientação da cabeça e pescoço realizados através do feixe teto-espinal. Como já vimos, no animal “descerebrado”, o seccionamento é feito em um nível mais baixo, no limite entre o mesencéfalo e a ponte; portanto, apenas a ponte e o bulbo permanecem conectados à medula espinal. Em ambas as preparações, as aferências somáticas continuam presentes, assim como permanece intacta a ligação com o cerebelo. Por outro lado, quando ocorre um seccionamento da medula, dependendo de sua extensão, a musculatura periférica torna-se completamente flácida ou há uma prevalência do tônus flexor. Assim, nem o indivíduo paraplégico nem o animal que sofreu uma secção da medula podem permanecer em pé. No animal “descerebrado”, no entanto, observa-se uma forte elevação do tônus de toda a musculatura extensora (Fig. 3.4). O animal mantém todos os seus membros em extensão máxima. Cabeça e cauda arqueiam-se em direção às costas. Esse quadro é chamado de “rígido de descerebração”. Se o animal for colocado em pé, ele assim permanece, pois as articulações não se doblam, devido ao alto tônus da musculatura extensora. Como o animal “descerebrado” pode permanecer em pé, e o animal espinal (secção medular) não pode fazê-lo, conclui-se que o bulbo e a ponte, conservados no animal “descerebrado”, possuem centros que controlam o tônus da musculatura das extremidades, de sorte que ele pode suportar o peso do corpo. Esta elevação do tônus extensor observada nos animais “descerebrados” indica que esses centros no bulbo e na ponte foram “desinibidos” através da desconexão com regiões localizadas acima da secção.

As informações provenientes dos receptores cervicais e dos músculos do pescoço promovem uma distribuição do tônus da musculatura do corpo através da ativação dos núcleos motores do bulbo e da ponte. Em função disso, esses reflexos são chamados de reflexos cervicais tônicos. Deve ser ressaltado que, ao mesmo tempo, esses núcleos também recebem informações provenientes do labirinto, informando-os da movimentação da cabeça do animal no espaço, o que contribui igualmente para a distribuição do tônus da musculatura do corpo. Esses reflexos são, por isso, chamados de reflexos labirínticos. É possível demonstrar que esses reflexos são complementares. Se neutralizarmos uma das fontes dessas informações (por exemplo, os labirintos), os receptores da musculatura do pescoço e das articulações cervicais passam a infor-

As informações provenientes dos receptores cervicais e dos músculos do pescoço promovem uma distribuição do tônus da musculatura do corpo através da ativação dos núcleos motores do bulbo e da ponte. Em função disso, esses reflexos são chamados de reflexos cervicais tônicos. Deve ser ressaltado que, ao mesmo tempo, esses núcleos também recebem informações provenientes do labirinto, informando-os da movimentação da cabeça do animal no espaço, o que contribui igualmente para a distribuição do tônus da musculatura do corpo. Esses reflexos são, por isso, chamados de reflexos labirínticos. É possível demonstrar que esses reflexos são complementares. Se neutralizarmos uma das fontes dessas informações (por exemplo, os labirintos), os receptores da musculatura do pescoço e das articulações cervicais passam a infor-

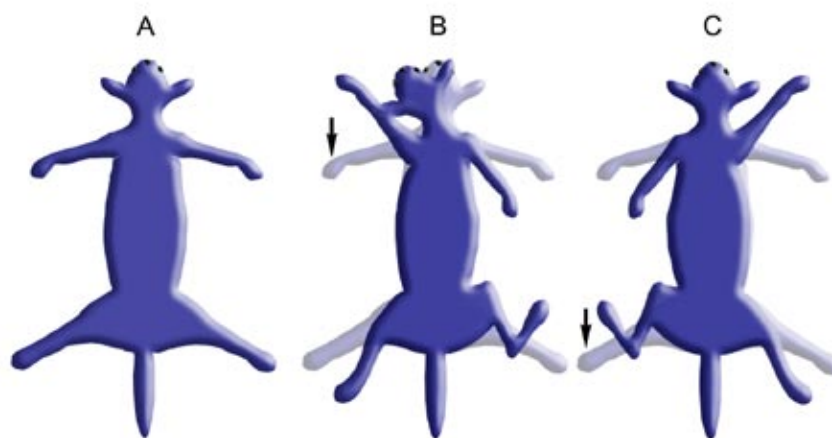


Fig. 3.4 - Representação dos reflexos posturais no animal “descerebrado”. A — Postura característica dessa preparação, com as quatro patas estendidas rigidamente. B — Resposta à estimulação da pata anterior esquerda. A pata estimulada é estendida para cima, a cabeça gira para o lado estimulado, a pata posterior do lado estimulado é estendida para baixo e a pata posterior contralateral é flexionada. C — Resposta à estimulação da pata posterior esquerda. Essa estimulação produz uma figura que é a imagem em espelho de B, exceto quanto ao acerto da posição da cabeça (segundo Sherrington, 1947).

mar os centros motores do tronco encefálico sobre a posição da cabeça em relação ao corpo.

A rigidez dos músculos extensores é a postura predominante nos animais “descerebrados” (Fig. 3.4A). Além das posturas características decorrentes da estimulação das patas (Fig. 3.4B e C), se os labirintos forem removidos em um animal “descerebrado” e a cabeça for dobrada para cima, há uma elevação do tônus extensor dos membros anteriores e diminuição do tônus dos membros posteriores. Se a cabeça for dobrada para baixo, as modificações do tônus são inversas: diminui o tônus extensor nos membros anteriores e aumenta o dos membros posteriores. Se a cabeça for virada para o lado direito, haverá elevação do tônus dos músculos dos membros do lado direito, para suportar o peso do corpo, que se desloca para esse lado. Nos três casos, a nova posição é mantida apenas enquanto a cabeça permanecer na posição alterada. Estas observações serviram para localizar os mecanismos responsáveis pela distribuição do tônus muscular no bulbo e na ponte. Os reflexos recrutados são, portanto, cervicais. Eles são também chamados de “reflexos da manutenção da postura ereta”.

Assim, os centros motores da ponte e do bulbo têm condições não apenas de manter elevado o tônus da musculatura dos membros, de forma que

o corpo permaneça ereto contra seu próprio peso, mas podem também modificar esse elevado tônus extensor (rigidez de “descerebração”) de maneira apropriada, de forma a permitir uma postura que favoreça o equilíbrio postural face aos estímulos do meio. Essas modificações são realizadas de acordo com as informações recebidas do labirinto (posição da cabeça no espaço) e dos receptores dos músculos e articulações cervicais (posição da cabeça em relação ao tronco). Em animais intactos, esses reflexos e outros que lhes são análogos, constituem uma provisão de programas elementares de postura de que o organismo se utiliza segundo sua necessidade.

Se, além do bulbo e da ponte, também o mesencéfalo permanecer conectado à medula (no caso do animal mesencefálico), a capacidade motora do animal será consideravelmente melhorada e ampliada. As duas diferenças mais importantes dessa preparação em relação ao animal “descerebrado” são: 1) o animal que conserva o mesencéfalo não apresenta a rigidez de descerebração, não havendo, portanto, a predominância do tônus dos extensores; 2) o animal mesencefálico consegue levantar-se sem auxílio. Como as aferências sensoriais que chegam ao cérebro nessas duas preparações não diferem, o melhor desempenho motor dos animais mesencefálicos em relação aos animais descerebrados é cre-

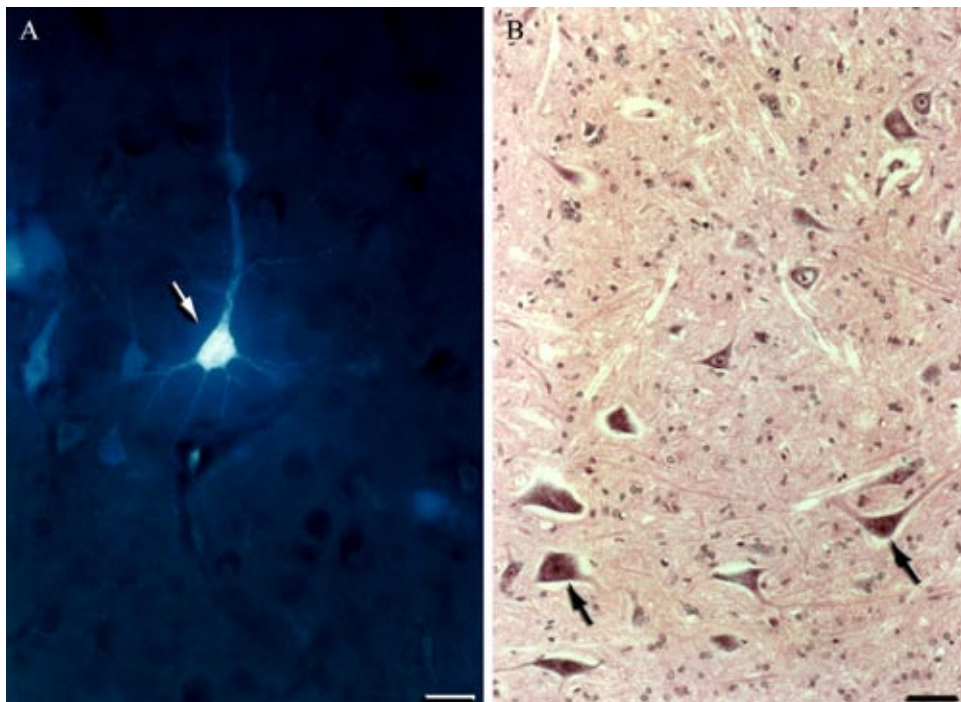


Fig. 3.5 - **A.** Fotomicrografia do córtex motor de rato mostrando (seta) uma célula piramidal marcada com traçador de captação e transporte retrógrado, fast blue. A barra corresponde a 24 μm . **B.** Fotomicrografia do corno anterior da medula espinal, mostrando neurônios motores (setas). A barra corresponde a 48 μm .

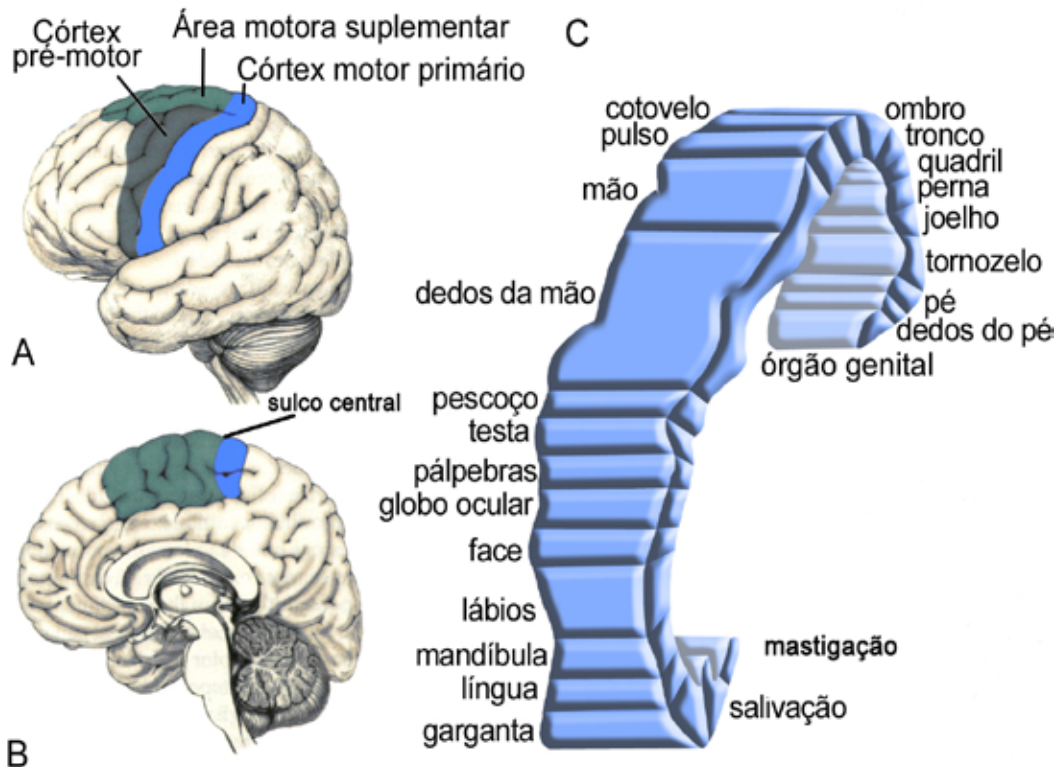


Fig. 3.6 - Controle motor pelo córtex cerebral. Estão indicadas as áreas pré-motora e motora suplementar em vista dorsal (A) e medial (B). As principais projeções destas regiões se dirigem para a área motora primária localizada na frente do sulco central. A representação das diversas regiões do corpo no córtex motor primário se dá em proporção equivalente a sua destreza e agilidade (C).

ditado a mecanismos intrínsecos do mesencéfalo. De fato, se o animal “descerebrado” for empurrado, ele cai e não possui a habilidade necessária para levantar-se novamente (a preponderância do tônus dos extensores o impede). Os centros motores do mesencéfalo organizam os reflexos de posicionamento de forma que a atividade motora do animal ocorra numa sequência de movimentos reflexos concatenados determinando que a postura normal e o equilíbrio do corpo sejam mantidos sem esforço consciente. Atuando também nessa direção, devem ser citadas as importantes contribuições dos reflexos óticos e os reflexos desencadeados por estímulos provenientes da superfície do corpo.

Embora, na situação experimental, grande parte do prosencéfalo (diencéfalo e telencéfalo) pareça desnecessária à postura e marcha normais, seu concurso é essencial no controle da locomoção em animais intactos, na medida em que mecanismos controladores, aí situados, selecionam o programa

motor adequado para uma determinada atividade. Como demonstração disso deve ser notado que, diferentemente dos animais intactos, os animais mesencefálicos não são capazes de movimentos espontâneos, sendo necessária a aplicação de um estímulo externo para que o animal, como um robô, se movimente.

3.4. CONTROLE MOTOR PELO CÓRTEX CEREBRAL

A atividade motora complexa (por exemplo, a atividade esportiva, gestos, linguagem ou a atividade envolvida na operação de instrumentos eletrônicos ou musicais, etc.) tem no córtex motor o seu ponto de partida, dado que ele conecta e dá continuidade ao processo iniciado em áreas sensoriais e de associação do córtex cerebral, como veremos nos capítulos subseqüentes. O córtex motor está locali-

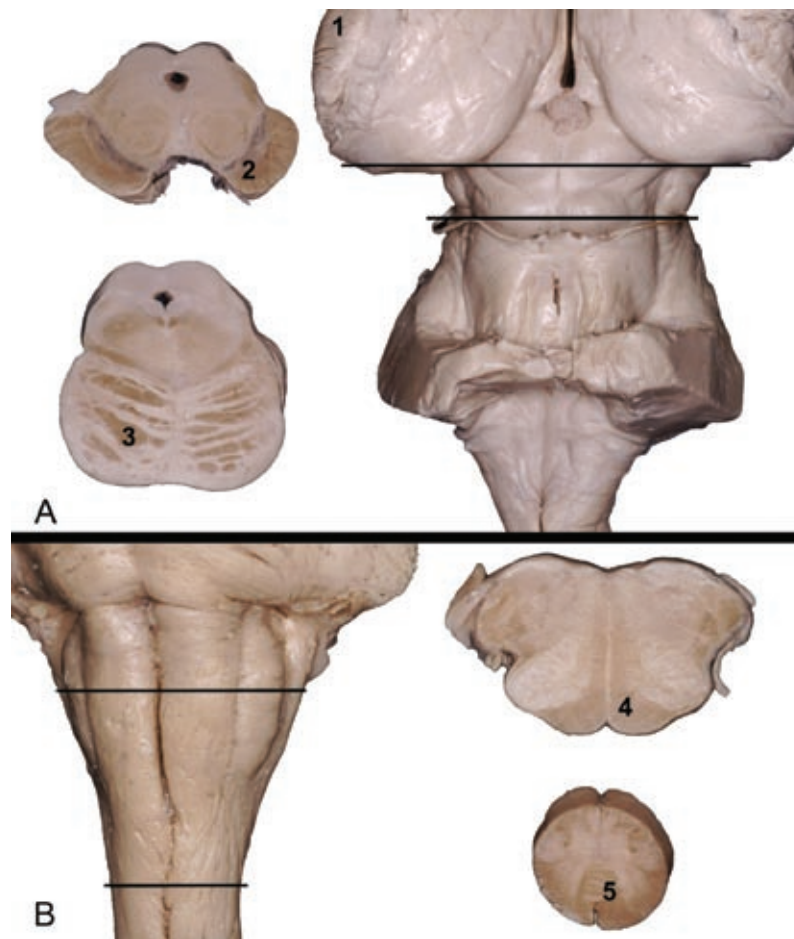


Fig. 3.7 - Vistas dorsal (A) e ventral (B) de cortes transversais (linhas paralelas no mesencéfalo e no bulbo) do encéfalo humano para visualização do trajeto da “via piramidal”. O trato córtico-espinal pode ser visto na cápsula interna (1), na base do pedúnculo cerebral (2), nos fascículos pontinos (3), nas pirâmides do bulbo (4) e na decussação das pirâmides (5).

zado no giro pré-central e corresponde à área 4 de Brodmann, e contém uma população característica de células gigantes (50 a 80 μm de diâmetro) em forma de pirâmides, conhecidas como células piramidais ou células de Betz (Fig. 3.5A), em homenagem ao seu descobridor. As células piramidais do córtex motor fornecem um canal direto do cérebro para os neurônios do corno ventral da medula, os motoneurônios (Fig. 3.5B). Esses motoneurônios são também chamados de via final comum, porque sobre eles incidem os neurônios das vias reflexas, da “via piramidal” ou da via “extrapiramidal”, e as contrações musculares ou respostas motoras são, em última análise, o resultado de sua ativação.

Quando aplicamos breves estímulos elétricos ao longo da superfície do córtex motor, observa-

mos que ocorrem contrações de grupos de músculos contralaterais à área estimulada. Dessa forma, é possível fazer um mapa no córtex motor que representa todas as partes do corpo. No homem, esse mapa motor foi delineado por Wilder Penfield, neurocirurgião canadense, definindo áreas correspondentes aos dedos do pé, perna, ombro, mãos, enfim, de todas as regiões do corpo, desde o início da borda medial, e progredindo pela superfície lateral do giro pré-central. Pode ser notado que, quanto maior a participação ou a importância de determinados grupos musculares nos movimentos que envolvem destreza ou habilidades especiais, maior será sua representação no córtex motor. É o que acontece, por exemplo, com a representação central para as mãos, lábios, língua e laringe (Fig. 3.6).

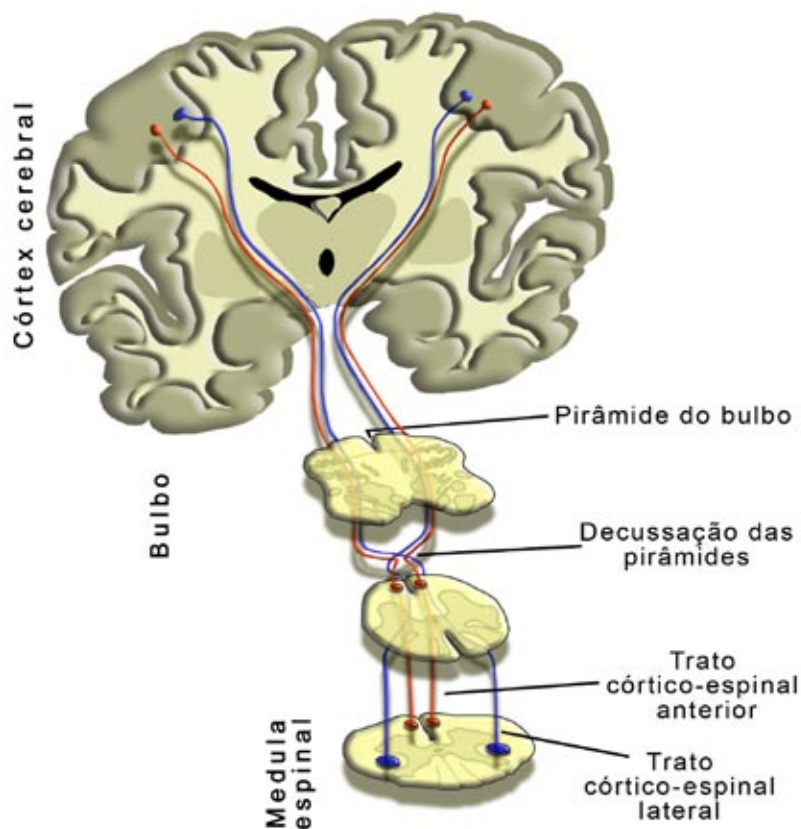


Fig. 3.8 - Trato córtico-espinal com suas subdivisões anterior e lateral no seu trajeto para a medula.

As áreas pré-motora e motora suplementar também são organizadas somatotopicamente e se projetam para o córtex motor e para várias estruturas motoras subcorticais. Estas áreas têm um papel mais refinado no controle motor com uma participação decisiva no planejamento e programação de funções motoras.

3.5. “SISTEMA PIRAMIDAL”

O “sistema piramidal”, “via ou trato piramidal” ou ainda trato córtico-espinal, como é usualmente denominado, fornece uma via motora direta entre o córtex, o tronco encefálico e a medula espinal. Encontramos células piramidais no córtex motor, área pré-motora, e lobo parietal. Seus axônios, no homem, podem atingir cerca de um metro de com-

primento. Do córtex motor, o trato desce pela cápsula interna, base do pedúnculo cerebral no mesencéfalo e fascículos longitudinais da ponte. A cápsula interna é uma região muito importante no estudo da “via piramidal”, em vista de ser sede freqüente de hemorragias e trombos vasculares, com interrupção da condutibilidade motora e sintomatologia freqüentemente fatal (Fig. 3.7).

O feixe de fibras desse sistema recebe o nome “piramidal” porque ele percorre, na altura do bulbo, uma estrutura denominada pirâmide. Ele consiste de axônios descendentes do “trato piramidal” e das áreas do córtex nas quais eles se originam. As fibras “piramidais” descendentes do bulbo formam os tratos córtico-espinais e descem pelo funículo lateral na substância branca da medula. Uma visão global do “trato piramidal” é apresentada na Fig. 3.8.

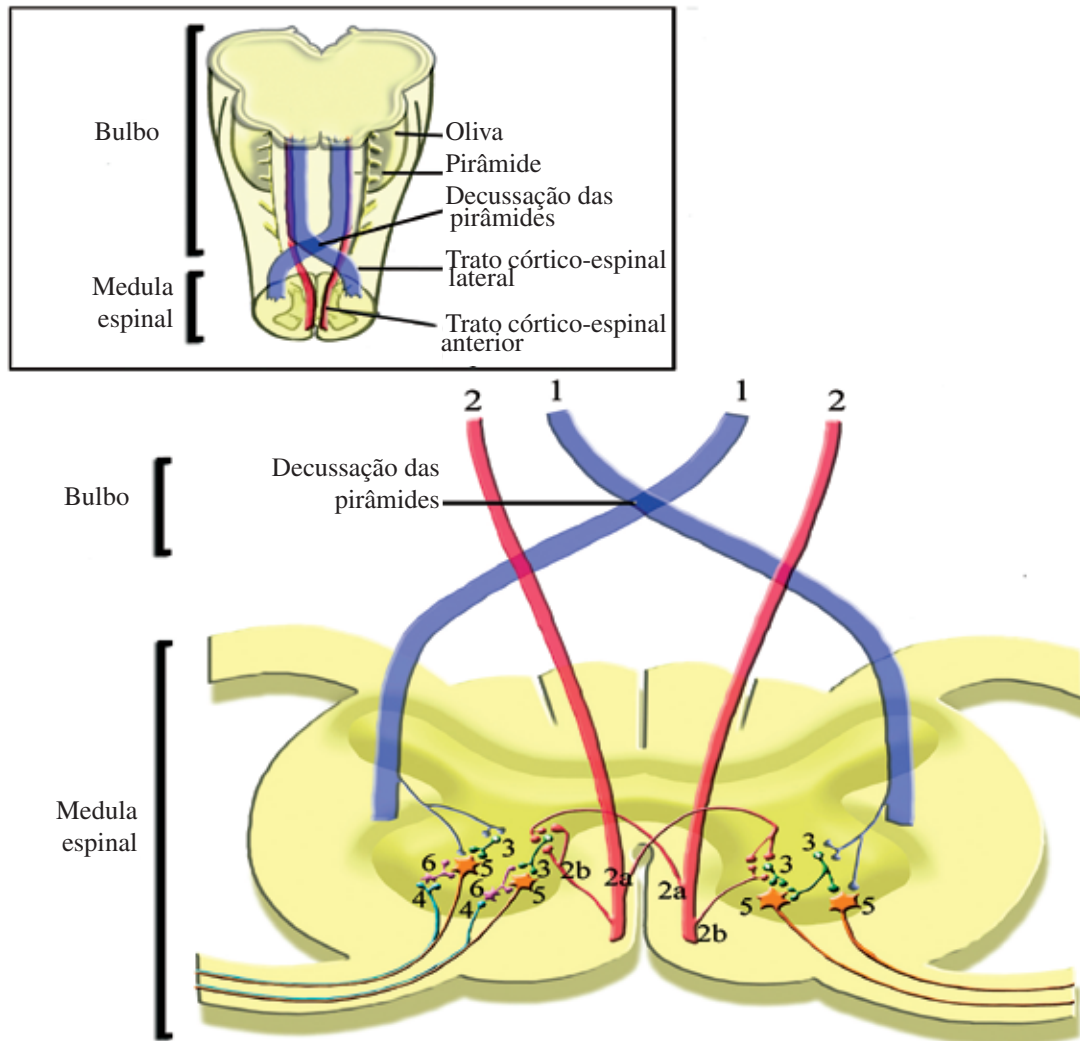


Fig. 3.9 - Trajeto do trato córtico-espinal na medula espinhal. 1 — Trato córtico-espinal lateral, as fibras cruzam na decussação das pirâmides no bulbo. 2 — Trato córtico-espinal anterior, cujas fibras não cruzam no bulbo. A maioria dessas fibras cruza na comissura anterior da medula para o lado oposto (2a) e poucas fibras permanecem no mesmo lado (2b). 3 — Interneurônio. 4 — Colaterais recorrentes. 5 — Neurônio motor. 6 — Célula de Renshaw.

À medida que as fibras “piramidais” dirigem-se para a medula espinhal, algumas fibras projetam-se para os diversos núcleos motores dos nervos cranianos, onde exercem um papel adjuvante na atividade dos músculos da face, da língua, esternocleidomastóideo e trapézio (essas projeções formam a via córtico-nuclear). Uma vez na medula, entretanto, as vias córtico-espinhais penetram na substância cinzenta para terminarem nos motoneurônios espinais. Essas fibras formam sempre sinapses excitatórias, independentemente das células de contato, se são

motoneurônios, outros neurônios da via ou ainda interneurônios.

Na altura do bulbo, cerca de 80% das fibras da “via piramidal” cruzam para o outro lado do tronco encefálico (decussação das pirâmides) e descem no quadrante póstero-lateral da medula (trato córtico-espinal lateral). Um número menor de fibras que não cruzam no bulbo (trato córtico-espinal anterior) desce no quadrante ântero-lateral da medula, mas essas fibras não chegam a alcançar a medula lombar, terminando nos diversos níveis segmen-

tares mais altos, quando então cruzam para o lado oposto (Fig. 3.9).

A organização topográfica, que é tão prevalente nos sistemas sensoriais, está também presente, não apenas no córtex motor, como vimos, mas também ao longo de todo o “sistema piramidal”.

Em resumo, a “via piramidal” é uma via de saída dos impulsos motores dirigidos para a execução dos programas organizados e elaborados nas zonas motoras secundárias e terciárias do córtex frontal. Deve ser lembrado, entretanto, que muitos tempos complexos de movimento são subcorticais. Mamíferos privados de todo o córtex cerebral (descorticados) mostram uma motricidade acima da média, embora sem finalidade, levando o animal, freqüentemente, ao rápido esgotamento físico. Os movimentos intencionais,

organizados ao nível do córtex motor, realizam-se com o apoio do sistema “extrapiramidal”.

3.5.1. Lesões do trato córtico-espinal

A lesão do “trato piramidal” resulta em paresias ou paralisia, ou seja, dificuldade ou incapacidade de realização de movimentos voluntários. Na paresia faltam os movimentos de precisão e o ajuste motor fino. Após um período inicial de paralisia flácida, a paralisia é espástica, havendo hipertonia muscular, reflexos tendinosos hiperativos e diminuição ou abolição dos reflexos cutâneos. Os tipos de paralisia mais comumente encontrados são a hemiplegia, uma paralisia espástica (quando resultante da síndrome do neurônio motor superior), acometendo apenas um lado do corpo; a monoplegia, paralisia de apenas um membro; a displegia, paralisia de dois

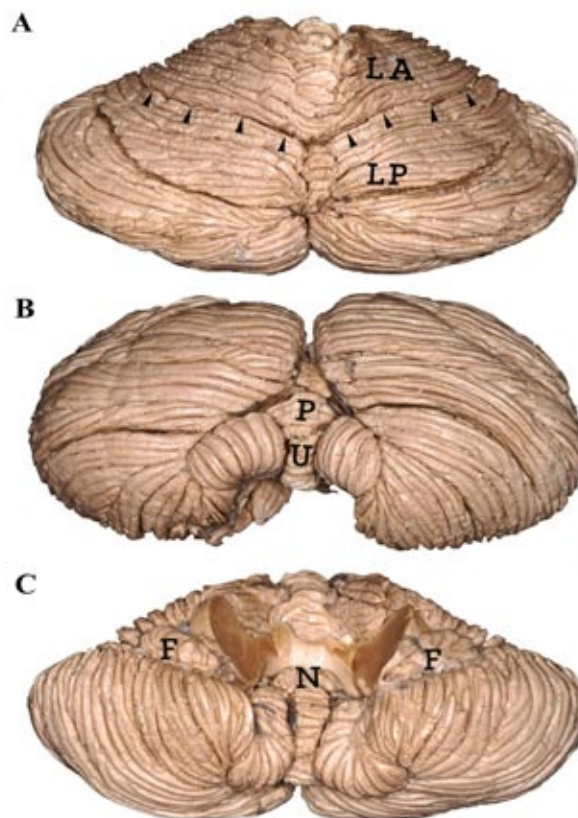


Fig. 3.10 - Cerebelo humano, visto em suas faces dorsal (A), inferior (B) e ventral (C), mostrando as estruturas dos hemisférios cerebelares e do vermis que compõem o arquicerebelo ou cerebelo vestibular, formado pelo flóculo (F) e nóculo (N); paleocerebelo ou cerebelo espinal, formado pelo lobo anterior (LA), pirâmide (P) e úvula (U); e neocerebelo ou cerebelo cortical, formado por grande parte do lobo posterior (LP). Ortogenticamente, a primeira fissura que surge no cerebelo é a fissura póstero-lateral, que separa o lobo flóculo-nodular do resto (corpo) do cerebelo. A seguir surge a fissura prima (indicada pelas setas), que separa o lobo anterior do lobo posterior. A fissura pós-clival também aparece, bastante visível, abaixo da fissura prima.

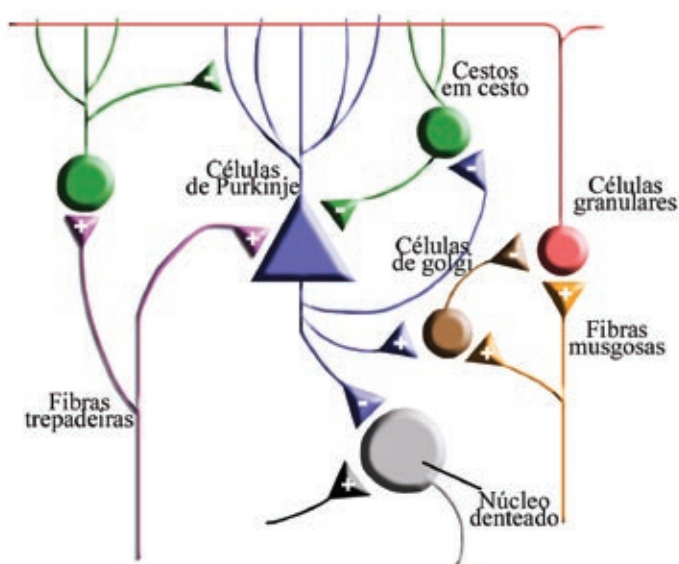


Fig. 3.11 - Diagrama esquemático dos principais circuitos neuronais do cerebelo. Os impulsos nervosos chegam ao cerebelo pelas fibras excitatórias, denominadas trepadeiras e musgosas, que se originam de núcleos do tronco cerebral e abandonam o córtex do cerebelo pelas fibras inibitórias de Purkinje. Estas células constituem a principal via de saída do córtex do cerebelo e se projetam para o corpo medular do cerebelo, onde estão localizados os núcleos cerebelares profundos: o emboliforme, o denteado, o globoso e o fastigial. Estão também representados interneurônios que aumentam a capacidade de processamento de informações do cerebelo.

membros, os superiores ou os inferiores; a quadriplegia (ou tetraplegia) e a hemiplegia alterna (ou paralisia cruzada). Esta última consiste na paralisia dos músculos inervados por um ou mais nervos cranianos de um lado e paralisia contralateral dos membros¹.

¹ Atualmente, os termos piramidal e extrapiramidal estão em desuso devido às muitas exceções à regra: a) Nem todas as chamadas vias piramidais passam pelas pirâmides do bulbo (p. ex., via córtico-nuclear); b) Nem todas as vias piramidais originam-se nas células gigantes de Betz; c) Nem todas as vias piramidais originam-se na área 4 de Brodmann (há projeções descendentes que se originam no giro pós-central); d) A hemiplegia que caracteriza a lesão das ditas vias piramidais tem muito a ver com uma lesão nas vias rubro-espinais (que não passam pelas pirâmides do bulbo mas que trafegam com as vias córtico-espinais anteriores e laterais). Dessa forma, as designações piramidal e extrapiramidal são usadas neste livro como um artifício de cunho didático.

3.6. CONTROLE MOTOR PELO CEREBELO

O cerebelo é constituído por duas regiões principais: os hemisférios e o *vermis*. Essas áreas projetam-se para os núcleos cerebelares profundos que servem como plataforma para as fibras que chegam e para as que saem do cerebelo. Assim organizado, o cerebelo exerce a função de: a) armazenamento de informações motoras essenciais na manutenção do equilíbrio do corpo, através das conexões do lobo flóculo-nodular (arquicerebelo) com os núcleos vestibulares e neurônios motores inferiores; b) de monitorar o grau de contração dos músculos graças às conexões do paleocerebelo — lobo anterior, pirâmide e úvula — com os fusos neuromusculares e órgãos neurotendíneos, que permite realizar movimentos mais elaborados como o nado dos peixes e o vôo dos pássaros; c) de coordenar movimentos delicados, assimétricos e complexos, em função das amplas conexões do neocerebelo (lobo posterior, exceto a pirâmide e a úvula), com os neurônios do córtex motor, que nos permite, por exemplo, tocar um instrumento musical (Fig. 3.10). Mesmo a fala é o resultado do desenvolvimento do cerebelo

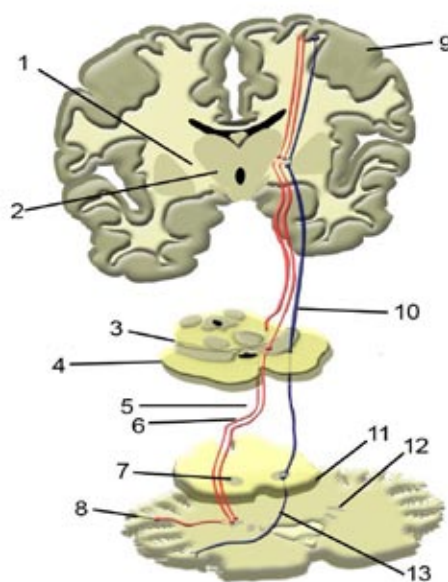


Fig. 3.12 - Diagrama esquemático mostrando as conexões entre o cerebelo, tálamo e córtex cerebral. As conexões com os núcleos da base foram omitidas para maior clareza da figura. 1 — Cápsula interna. 2 — Tálamo. 3 — Núcleo rubro. 4 — Mesencéfalo. 5 — Decussação do pedúnculo cerebelar superior. 6 — Fibra dento-rúbrica. 7 — Núcleo pontino. 8 — Neocerebelo. 9 — Córtex cerebral. 10 — Fibra córtico-espinal. 11—Ponte. 12— Núcleo denteado. 13 — Fibra pontino-cerebelar.

em conjunto com o cérebro, através de um processo evolutivo, que determinou na espécie humana sua superioridade sobre os outros animais. Dado que o arquicerebelo conecta-se extensamente com os núcleos vestibulares ele é também conhecido como cerebelo vestibular. Em razão da estreita relação anatômica do paleocerebelo com as vias sensoriais proprioceptivas da medula ele é também chamado de cerebelo espinal enquanto que as densas conexões do neocerebelo com o córtex motor lhe conferem a denominação de cerebelo cortical.

O córtex cerebelar está disposto em forma de folhas transversais e é subdividido em três camadas denominadas, a partir da superfície externa, de molecular, células de Purkinje e granular (Fig. 3.11). As camadas molecular e granular recebem seus nomes em função do aspecto pontilhado e granuloso, respectivamente, que apresentam em corte do córtex cerebelar.

Os neurônios principais são as células de Purkinje, que constituem as únicas vias de saída do córtex do cerebelo, com seus axônios terminando nos núcleos cerebelares. As informações aferentes para o córtex cerebelar ocorrem inteiramente por dois tipos de fibras: as fibras trepadeiras, que formam sinapses com as células de Purkinje, e as fibras musgosas, que formam sinapses com as células granulares (estas sobem por entre as célu-

las de Purkinje e se bifurcam ao nível da superfície cortical, formando as fibras paralelas). As fibras paralelas têm um comprimento de 2 a 3 mm e formam sinapses com dezenas de dendritos das células de Purkinje e das células em cesto. As células em cesto, por sua vez, exercem um importante controle inibitório sobre as células de Purkinje.

Devemos imaginar o cerebelo como uma parte do encéfalo destinada a uma função computador, que se ocupa do controle de todas as informações complexas que requeiram uma atividade motora. Portanto, é fácil entender por que a maioria das células cerebelares é inibitória (Fig. 3.11). Como a quantidade de informações que chega é muito grande, a ação gerada por um determinado potencial é imediatamente apagada (em cerca de 100 ms) e o circuito fica novamente pronto para processar novas informações. Esse processamento automático de informações é extremamente importante para a realização dos movimentos rápidos.

Parte das informações que o cérebro emite para a medula, através da via córtico-espinal, é também enviada ao cerebelo, onde sofre um processamento adicional importante no planejamento, na correção ou ajuste dos movimentos. Para a consecução deste objetivo, as fibras da “via piramidal”, em seu percurso de descida para a medula, enviam colaterais para os núcleos da ponte, os quais, por

sua vez, vão inervar as fibras musgosas e também enviam fibras para o complexo olivar inferior, de onde surgem as fibras trepadeiras para o córtex cerebelar. No que se refere ao planejamento e execução do movimento, após o processamento das informações, os núcleos cerebelares as enviam de volta ao córtex motor, através de uma via rápida que passa pelos pedúnculos cerebelares superiores e fazem uma sinapse intermediária no tálamo ventrolateral. O controle ou ajuste dos movimentos mais precisos e delicados é realizado através de uma alça “extra-piramidal” constituída pela via cerebelo – núcleo rubro - tálamo ventrolateral – córtex cerebral (Fig. 3.12).

Em vista do exposto, podemos observar a influência do cerebelo na elaboração, organização e curso de todos os movimentos iniciados pelo córtex motor. Há uma sinalização rápida e completa do córtex cerebelar para toda a série de descargas de impulsos que trafegam pelo “trato piramidal”. Na execução de um movimento, o cerebelo participa organizando-o e atualizando-o, baseando-se na análise das informações sensoriais que sinalizam acerca da posição e velocidade dos movimentos dos membros a cada instante. Essa operação constitui um planejamento de curto prazo que se sobrepõe ao planejamento de longo prazo efetuado pelo córtex cerebral. Isso explica porque na aprendizagem de um movimento o realizamos inicialmente de forma vagarosa com intensa concentração mental. Com a prática e o conseqüente aprendizado motor, aumenta a quantidade de movimentos pré-programados, resultando em uma maior facilidade e rapidez na execução dos mesmos.

Presume-se que o cerebelo guarde uma grande quantidade de informações codificadas em sua rede neuronal de forma que ele pode interferir sobre qualquer tipo de atividade na “via piramidal”, corrigindo adequadamente a resposta motora. É importante notar que existe no córtex cerebelar uma organização modular que trabalha em associação com os segmentos do córtex cerebral envolvidos com cada componente da ação a ser executada. É a integração destes módulos em ambos os córtices que determina a atividade motora final coordenada. Uma demonstração disso é a chamada decomposição dos movimentos observada em pacientes com lesões dos hemisférios cerebelares, como veremos a seguir.

3.6.1. Lesões cerebelares

Como vimos, o cerebelo conecta-se com o córtex motor através de fibras que partem de seus núcleos profundos e ascendem pelos pedúnculos cerebe-

lares superiores. As fibras do pedúnculo cerebelar mudam de lado no mesencéfalo e terminam no núcleo rubro e tálamo. O núcleo ventromedial do tálamo é, portanto, o relê intermediário da ligação do cerebelo ao córtex motor. Em razão disso, a influência do cerebelo sobre os motoneurônios na medula dá-se através das vias motoras corticais descendentes, principalmente a córtico-espinal, que, como sabemos, cruza para o lado oposto ao nível do bulbo (ver Figs. 3.8 e 3.9). Na sua passagem pela ponte, as fibras córtico-espinais enviam colaterais ao cerebelo com as informações provenientes do córtex motor. De qualquer modo, a dupla decussação (uma ascendente das vias cerebelares e outra descendente da “via piramidal”) faz com que o hemisfério cerebelar termine por influenciar o neurônio motor do seu próprio lado. Em vista disso, enquanto lesões da via córtico-espinal e rubro-espinal no encéfalo resultam em hemiplegias contralaterais, lesões no cerebelo produzem distúrbios motores ipsilaterais.

Pacientes que apresentem lesões ou doenças que afetem o lobo floóculo-nodular apresentam dificuldade em manter o equilíbrio do corpo (para compensar abrem as pernas ao andar, na tentativa de ampliar a base de sustentação). Pacientes com lesões nos hemisférios cerebelares não podem realizar movimentos que envolvam várias articulações ao mesmo tempo. Há um problema no *timing* dos vários componentes de um dado movimento de forma que eles são executados isolada e seqüencialmente. Essa inabilidade é denominada decomposição dos movimentos. Os movimentos são demasiadamente curtos ou amplos demais, e as correções são também excessivas e exigem grande concentração mental. Isso expressa bem a dimensão do quanto poupamos nosso cérebro quando utilizamos os programas armazenados no cerebelo, que são acionados por um único comando proveniente do córtex motor, permitindo que atividades como a de digitar um texto no computador se efetue de forma subconsciente. Só é voluntariamente consciente o comando inicial proveniente do córtex frontal que, ao acionar os programas cerebelares, desencadeia a execução dos movimentos de forma automática.

Outros distúrbios motores que podem aparecer, dependendo da extensão da lesão, são o *tremor intencional* que se manifesta quando o paciente tenta realizar o movimento, mas que não ocorre durante o curso do movimento; a *hipotonía* que é uma redução do tônus muscular decorrente da fadiga muscular fácil e a *ataxia* (incoordenação motora; andar cambaleante).

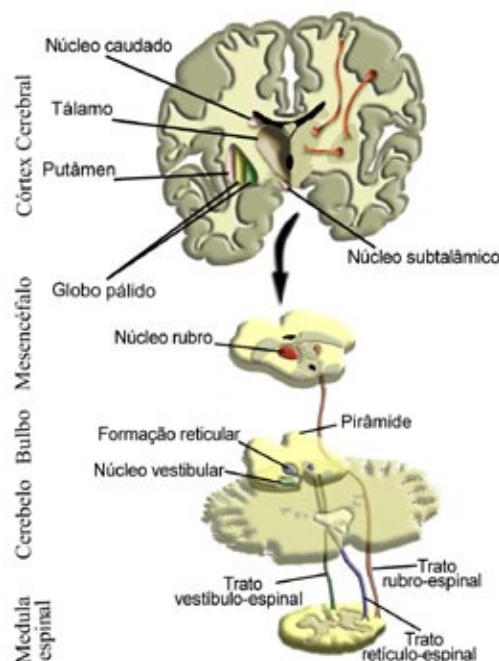


Fig. 3.13 -Conexões “extrapiramidais”. Em destaque na parte superior da figura está representado o circuito cortico-estriado-tálamo-cortical. As projeções descendentes dos núcleos da base para o núcleo rubro e o cerebelo estão representadas por uma seta e as projeções vestibulo-espinais, retículo-espinais e rubro-espinais estão indicadas na parte inferior da figura.

3.7. NÚCLEOS DA BASE

Os núcleos da base representam uma importante conexão subcortical entre o córtex motor e o restante do córtex cerebral. Atuam, portanto, na interface entre o planejamento, programação e ação motora com as demais funções corticais. Eles são constituídos por grandes estruturas, bem delimitadas, entre as quais se destacam o núcleo caudado, o putame e o globo pálido.

Como o núcleo caudado e o putame desenvolveram-se a partir de uma mesma estrutura telencefálica, eles apresentam tipos celulares muito parecidos e são fundidos anteriormente. Por isso, são comumente referidos como estriado. Além disso, por serem filogeneticamente os núcleos mais recentes dos núcleos da base, têm sido também denominados, em conjunto, de *neo-estriado*.

O globo pálido é uma formação filogeneticamente mais antiga e é referido como *paleo-estriado*. O termo *corpo estriado* engloba o neo-estriado e o paleo-estriado. O globo pálido encontra-se em íntima associação com o putame, com o qual forma uma estrutura em forma de lente, que lhe confere a denominação de *núcleo lenticular*.

Os núcleos subtalâmicos (corpos de Luys) e a substância negra ligam-se, tanto anatômica quanto funcionalmente, estreitamente aos núcleos da base de forma que vários autores também consideram essas estruturas como integrantes dos mesmos. Da mesma forma, existem importantes ligações entre os núcleos ventral-anterior, ventral-intermédio e centro-mediano do tálamo com os núcleos da base.

O neo-estriado recebe aferências de três importantes fontes: da substância negra, do córtex cerebral e dos núcleos intralaminares do tálamo. As aferências mais importantes são as projeções nigro-estriatais e córtico-estriatais. As primeiras constituem a via nigro-estriatal dopaminérgica com origem na substância negra *pars compacta* e a segunda tem mediação glutamatérgica. Em geral, áreas rostrais do córtex se conectam com o estriado rostral, enquanto que áreas mais posteriores estão associadas a regiões mais caudais do estriado. O paleo-estriado recebe projeções do caudado e putame e também da substância negra, *pars reticulata*.

O globo pálido constitui a principal via de saída de impulsos dos núcleos da base. Portanto, as principais conexões eferentes do corpo estriado partem do globo pálido. Normalmente, os núcleos da base

exercem uma modulação inibitória sobre os neurônios do córtex motor através de filtros talâmicos. Seus neurônios eferentes reúnem-se em dois feixes de fibras: a alça lenticular e o fascículo lenticular que se projetam para os núcleos talâmicos intralaminares, os núcleos subtalâmicos, substância negra, núcleo rubro e formação reticular. As fibras pálido-talâmicas destacam-se dentre as eferências do corpo estriado, pois terminam nos núcleos ventral-anterior e ventrolateral do tálamo, os quais se conectam ao córtex, fechando assim o circuito córtico-estriado-tálamo-cortical, de cujo mau funcionamento resultam as manifestações hiperkinéticas como veremos ainda neste capítulo (Fig. 3.13).

Neurônios motores corticais projetam-se na medula ventral e também no estriado regulando a função motora. Desta última estrutura surge a via descendente estriado-nigral. A substância negra, por sua vez, mantém importantes conexões com o teto mesencefálico e com a formação reticular do tronco encefálico, constituindo, assim, uma outra via de saída para a efetuação do processamento cortical. Também de grande importância neste contexto são as projeções retículo-espinais e rubro-espinais, pois, através dessas projeções, os núcleos da base influenciam outros sistemas descendentes que se projetam para os neurônios motores inferiores, regulando o tônus muscular e a postura (Fig. 3.13).

Acredita-se que esse sistema atua em paralelo ao sistema cerebelar de forma que, quando um dos dois falha, o controle do movimento torna-se desordenado. Os núcleos da base estão ativamente implicados no processo de transformação do pla-

nejamento de movimentos elaborados no córtex associativo em programas de movimentos, isto é, na integração e organização têmporo-espacial dos comandos motores em sua descida para ativar os centros motores no tronco cerebral.

3.7.1. Distúrbios do “sistema extrapiramidal”

Denominam-se distúrbios “extrapiramidais” as perturbações na postura e nos movimentos involuntários decorrentes do mau funcionamento dos núcleos da base. Os principais transtornos são o excesso de movimentos involuntários e espontâneos, e um aumento persistente do tônus muscular sem nenhuma alteração essencial nos reflexos espinais. Clinicamente, distinguem-se dois grupos de sintomas: as hiperkinesias e as hipocinesias. As condições hiperkinéticas, aquelas em que há movimentos excessivos e anormais, incluem a Coréia, atetose e balismo. Nas síndromes parkinsonianas existem tanto os sintomas hiper como os hipocinéticos. Destacaremos nesta seção a Coréia de Huntington e a doença de Parkinson, em vista da maior incidência clínica das mesmas em relação aos demais distúrbios extrapiramidais.

3.7.1.1. Coréia de Huntington: Transmite-se como uma herança autossômica dominante com penetração completa. Assim, metade dos descendentes de indivíduos portadores desta doença vai desenvolvê-la na idade adulta.

O termo coréia provém do grego e significa dança. A doença acomete pessoas de 30 a 50 anos

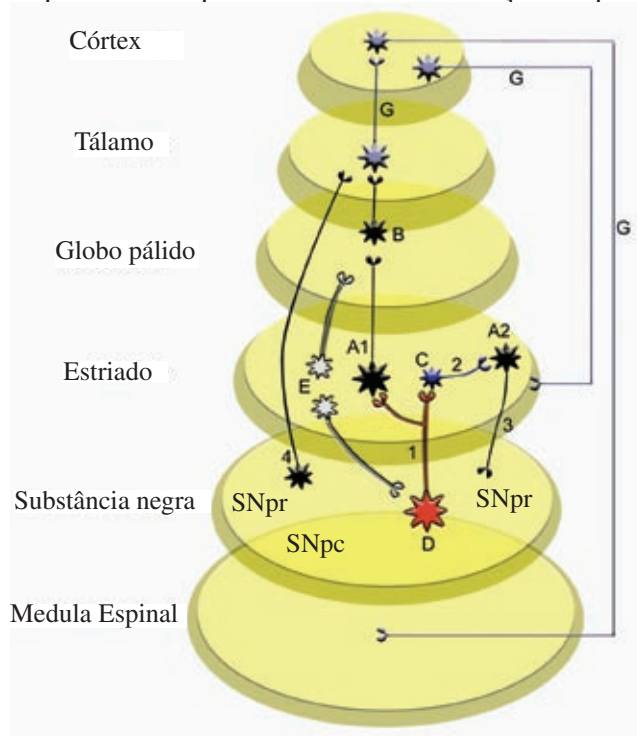


Fig. 3.14. Representação esquemática de circuitos neurais no estriado e substância negra que utilizam dopamina, acetilcolina, encefalina e GABA como neurotransmissores. As vias corticais descendentes glutamatérgicas estão também destacadas (G). Alterações na interação entre estes neurônios podem explicar distúrbios clínicos como a Coréia de Huntington e a doença de Parkinson. A1 e A2= células GABAérgicas prevalentes no estriado e a via paldal GABAérgica (B) como a principal via de saída dos impulsos gerados nos núcleos da base. C = células inibitórias colinérgicas no estriado. D = Células dopaminérgicas na substância negra pars compacta (SNpc). E = células encefalinérgicas de projeção do estriado para a substância negra e para o globo pálido. Embaixo, à direita, está representada uma alça neuronal constituída de vias dopaminérgicas nigroestriais (1), interneurônios colinérgicos inibitórios (2) e neurônios GABAérgicos (3) que se projetam na substância negra *pars reticulata* (SNpr). Vias GABAérgicas da SNpr também modulam diretamente a atividade tálamo-cortical (4). Uma modulação indireta via núcleos subtalâmicos também existe, mas não está representada na figura.

e resulta, portanto, de transtorno genético, que se manifesta inicialmente pelo aparecimento de uma deterioração mental progressiva e de movimentos anormais que se intensificam com o passar do tempo. Atualmente, graças ao aconselhamento genético, o número de pessoas que manifestam a doença tem reduzido a taxas bem baixas (1,5 por milhão de habitantes).

Sintomatologia: Os primeiros sintomas são redução da atividade e do interesse. Os movimentos involuntários são leves no início e tornam-se incessantes com o passar do tempo. Envolvem grupos musculares ou extremidades, e não seguem qualquer padrão estabelecido. Um sinal característico é que não se consegue um movimento sustentado como o de agarrar um objeto ou manter a língua para fora durante certo tempo. Finalmente, todos os movimentos voluntários são perturbados, como falar, escrever, andar etc. A demência que surge com a progressão da doença caracteriza-se por flutuações emocionais e da personalidade, deterioração da memória recente, incapacidade de lidar com o conhecimento adquirido e uma lentidão do processo de aquisição ou evocação de informações. Na autópsia, os pacientes com Coreia de Huntington mostram um adelgaçamento do córtex cerebral e atrofia dos núcleos basais, principalmente do núcleo caudado.

Neuroquímica: Uma explicação que tem sido aventada para o aparecimento da Coreia de Huntington aponta para um desequilíbrio entre os distintos sistemas de neurotransmissores dos núcleos da base. Para entender como isso acontece notar que os circuitos estriado-palidais têm como função primordial inibir a atividade dos circuitos tálamo-corticais, que ativam em última instância os motoneurônios da medula espinal (Fig. 3.14). Quando a atividade motora se inicia ocorre um aumento da atividade dopaminérgica nigro-estriatal que excita um neurônio GABAérgico no estriado, que ao incidir sobre outro igualmente inibitório no globo pálido desinibe os neurônios tálamo-corticais e facilita a execução dos movimentos. Acredita-se que os neurônios intrínsecos inibitórios (GABAérgicos e colinérgicos) dos núcleos da base (particularmente do núcleo caudado) sofrem uma degeneração no curso da enfermidade, enquanto que a via dopaminérgica (DA) nigroestriatal permanece intacta. A redução dos mecanismos inibitórios intrínsecos do estriado favorece uma maior atividade das vias dopaminérgicas nigroestriatais, que se reflete no aumento da liberação de dopamina (DA) no estriado. Este ciclo, portanto, funciona no sentido de incrementar a atividade motora. Os movimentos anormais característicos da Coreia de Huntington têm sido atribuídos a essa hiperatividade circunstancial do sistema

dopaminérgico no estriado a partir da substância negra pars compacta. As evidências de que o aparecimento da doença está relacionado ao aumento dos níveis de DA provêm da observação post mortem dos núcleos da base desses pacientes e do fato de que drogas que bloqueiam a DA, como a clorpromazina, tendem a melhorar a doença, enquanto que drogas que aumentam a eficiência da transmissão dopaminérgica, como a anfetamina, tendem a agravar o quadro. Somando-se ao que foi dito sabemos também que os circuitos inibitórios dos núcleos da base exercem adicionalmente um papel modulador sobre os sistemas córtico-bulbar e córtico-espinal. Prejuízo no seu funcionamento também age no sentido de uma maior atividade nestes dois sistemas motores.

Algumas evidências apontam também para uma intensificação da atividade de neurônios glutamatérgicos, provenientes do córtex, que se projetam sobre os neurônios GABAérgicos no estriado. Essa ação poderia causar uma hiperatividade dos neurônios GABAérgicos, que resultaria na sua degeneração ou destruição, reduzindo o freio estriado-tálamico sobre o córtex motor. Todos estes processos podem ser facilmente compreendidos analisando as interações entre os circuitos extrapiramidais mostrados na Fig. 3.14.

3.7.1.2. Doença de Parkinson: A doença de Parkinson foi descrita pela primeira vez por um médico londrino chamado James Parkinson, em 1917, como uma combinação de sintomas motores caracterizados por bradicinesia ou pobreza de movimentos (uma forma de hipocinesia), tremores e rigidez (hipercinesia).

O estudo dessa doença tem proporcionado um considerável avanço em nossa compreensão da participação dos núcleos da base no controle do movimento e da postura. Trata-se de uma doença medianamente freqüente, com uma incidência em torno de 0,5% na população em geral, sendo relacionada à degeneração de neurônios dopaminérgicos no sistema nigroestriatal. Esta degeneração pode levar a uma redução de cerca de 80% do conteúdo de dopamina do estriado. Esta redução cursa com prejuízo da transmissão GABAérgica no estriado que, como vimos anteriormente, controla a atividade de seus principais canais de saída, as vias palidais GABAérgicas inibitórias. Uma redução da atividade dopaminérgica na via nigroestriatal favorece a atividade inibitória dos neurônios palidais causando uma diminuição importante do funcionamento da via tálamo-cortical (Fig 3.14). Em outras palavras, a redução da atividade de neurônios GABAérgicos estriado-palidais (A_1 na figura)

libera a via pálido-talâmica GABAérgica (B). O resultado dessa sequência de eventos é a redução dos movimentos característica desta doença. Compostos que aumentam o nível de dopamina nesse sistema, como é o caso da L-DOPA (diidroxifenilalanina), precursora desta amina biogênica que promove a reposição de seus estoques, promovem o alívio dos sintomas da doença. Por outro lado, drogas que reduzem a atividade dopaminérgica, como as drogas antipsicóticas, podem causar sinais parkinsonianos nos pacientes.

Uma outra alça neuronal que atua adicionalmente na regulação do movimento consiste de vias dopaminérgicas nigroestriatais que incidem sobre interneurônios colinérgicos inibitórios, os quais regulam a atividade de neurônios GABAérgicos que se projetam na substância negra *pars reticulata* (SNpr). O efeito benéfico de drogas anticolinérgicas na doença de Parkinson se deve à redução da ação reguladora da acetilcolina liberada destes interneurônios colinérgicos sobre as células estriatais GABAérgicas que se projetam na SNpr. Como consequência disso, ocorre uma redução da atividade tônica inibitória dos neurônios de projeção da SNpr para o tálamo o que favorece a atividade motora desencadeada no córtex. Fazendo o raciocínio inverso temos que na doença de Parkinson a atividade dopaminérgica está diminuída, os interneurônios estriatais colinérgicos estão hiperativos e os neurônios estriado-nigrais GABAérgicos apresentam uma redução em sua atividade. Na sequência, há um aumento da inibição tônica da via de saída SNpr-tálamo (também GABAérgica) determinando uma menor atividade do córtex motor. Depreende-se do que foi relatado até aqui que há dois tipos de mecanismos dopaminérgicos: um excitatório (via estriado-palidal) e um inibitório associado ao circuito estriado-nigral. Essas constatações possuem grande importância na busca de drogas agonistas e antagonistas dos diversos tipos de receptores dopaminérgicos para o tratamento dessa enfermidade.

Soma-se ao que foi até aqui apresentado que muitos dos sintomas da enfermidade de Parkinson se assemelham bastante às alterações da atividade motora que ocorrem durante o envelhecimento, de forma que muitas informações obtidas a partir do estudo da doença de Parkinson podem ser úteis para a compreensão dos mecanismos celulares e subcelulares subjacentes ao envelhecimento.

Dado que alguns sintomas da doença de Parkinson implicam no aparecimento de comportamentos anormais e outros resultam na supressão de comportamentos normais, convencionou-se chamar os

primeiros de sintomas positivos e os segundos de sintomas negativos. Vejamos os principais deles:

Sintomas Positivos

- 1) Tremor de Repouso: movimentos alternados de uma ou ambas as extremidades quando os indivíduos estão em repouso. São interrompidos pelo movimento ou pelo sono.
- 2) Rigidez Muscular: consiste em um aumento do tônus muscular dos músculos extensores e flexores, simultaneamente. Torna-se evidente quando, em uma determinada articulação, a dificuldade ao movimento é superada empregando-se força aos músculos, que logo voltam a resistir ao movimento. Como nessa condição a flexão e a extensão completas só ocorrem por etapas, esse fenômeno tem sido denominado rigidez em roda dentada.
- 3) Movimentos Involuntários: consistem em alterações contínuas da postura com a finalidade de reduzir os tremores e a rigidez, por exemplo marchar no mesmo lugar. A necessidade do paciente de estar em constante movimento recebe o nome de acatisia.
- 4) Reações Distônicas Agudas: caretas e torcicolos são as reações mais frequentes.

Sintomas Negativos

- 1) Transtornos da Postura: dificuldade em manter uma posição ereta ou em iniciar um movimento.
- 2) Transtornos do Movimento: dificuldade em executar de forma coordenada um determinado movimento.
- 3) Transtornos da Fala: dificuldade na produção física do som. A rigidez pode desempenhar um papel predominante nesse distúrbio.
- 4) Bradicinesia: refere-se à pobreza ou lentidão de movimentos. Pode manifestar-se pelo desaparecimento da expressão facial (“face do jogador de pôquer”).

A doença de Parkinson tem sido classificada em três tipos: idiopática, encefalítica e induzida por drogas. Da idiopática, como o nome indica, não se conhece a causa. Sua origem pode estar relacionada ao envelhecimento. A encefalítica originou-se após a epidemia de encefalite letárgica que apareceu no inverno de 1917 na Europa e desapareceu dez anos depois. O parkinsonismo farmacológico resulta do tratamento prolongado com drogas antipsicóticas, como a clorpromazina ou butirofenona, que são bloqueadoras de receptores da dopamina. Os sintomas são reversíveis, mas de difícil distinção do Parkinson idiopático. Outra segura indicação da

participação da dopamina nessa doença é a constatação de uma redução em torno de 90% no ácido homovanílico (principal metabólito da dopamina) na urina de pacientes parkinsonianos. Além disso, existe uma correlação positiva entre baixos níveis líquidos de ácido homovanílico com a severidade da bradicinesia.

Em vertebrados primitivos (peixes e anfíbios), nos quais o córtex não é bem desenvolvido, o estriado desempenha um papel preponderante na coordenação sensorial e motora. Mesmo nos mamíferos mais desenvolvidos, os núcleos da base ainda mantêm um papel importante no processamento de informação sensorial no SNC. Isso pode ser demonstrado em gatos que tiveram os núcleos caudados removidos. Esses animais mostram-se altamente hiper-reativos aos estímulos sensoriais. Estudos neuropsicológicos em pacientes com doença de Huntington têm mostrado que eles apresentam vários déficits perceptuais e sensoriais que precedem as anormalidades motoras, de forma que parece existir um contínuo de funções nos núcleos da base, que vai desde a função perceptual/sensorial até a função motora. Assim, tem-se sugerido que o funcionamento normal dos núcleos da base implica um efeito inibitório sobre os centros motores relevantes. Lesões desses núcleos levariam à desinibição, de forma que os motoneurônios seriam mais sensíveis aos impulsos aferentes. Isso pode ser importante em distúrbios como a esquizofrenia, cujos sintomas podem ser o resultado de perturbações no sistema de filtro de informações sensoriais nos núcleos da base, determinando que a informação sensorial ganhe acesso livremente a todas as áreas do SNC, resultando em respostas exageradas ou inapropriadas. Voltaremos a comentar sobre o envolvimento dos núcleos da base na esquizofrenia no Capítulo X.

Cumpre, finalmente, ressaltar o papel do *corpo caloso* na execução de movimentos simétricos coordenados, como por exemplo, um movimento realizado simultaneamente com ambas as mãos. Essas formas de coordenação dos movimentos só podem ocorrer com a estreita participação das zonas anteriores do corpo caloso. Pacientes portadores de lesão nessa região são incapazes de realizar movimentos coordenados que exigem reciprocidade. Essa situação serve para ilustrar o fato de que o ato motor é um fenômeno complexo e na pesquisa de seus mecanismos fisiológicos faz-se necessário um

exame acurado do papel de cada região do encéfalo envolvida na gênese e elaboração da ação motora.

3.8. BIBLIOGRAFIA

1. Cunningham D. Manual de anatomia prática, Vol III. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1976.
2. Eyzaguirre C. Physiology of the nervous system. Chicago: Year Book Publishers, 1969.
3. Grillner S. Neurobiological bases of rhythmic motor acts in vertebrates. Science 228:143-149, 1985.
4. Henneman E. Motor functions of the brain stem and basal ganglia. Em: Medical physiology. St. Louis: Morby, Vol I, 14ª edição, p. 787-812, 1980.
5. Kandel ER. Movement. In: Kandel ER, Schwartz JH e Jessell TM (Eds). Principles of neural sciences. New York: McGraw-Hill, p. 653-872, 2000.
6. Machado A. Neuroanatomia funcional. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu, 4ª edição, p. 49-53 e 215 a 227, 1999.
7. Nieuwenhuys R., Voogd J., Van Huijzen C. The human central nervous system. Berlin: Springer Verlag, 1988.
8. Noback CR, Strominger NL, Dematrest RJ. Neuroanatomia: Estrutura e função do sistema nervoso. São Paulo: Editorial Premier, 5ª edição, 1999.
9. Rosenzweig MR, Breedlove SM, Leiman AL. Biological Psychology: An introduction to behavioral, cognitive, and clinical neuroscience. Massachusetts, Sinauer Associates, 2002.
10. Schmidt RF. Neurofisiologia. São Paulo: E.P.U. — Springer — Edusp, 1972.
11. Schneider JS. Basal ganglia role in behavior: importance of sensory gating and its relevance to psychiatry. Biological Psychiatry 19: 1693-1710, 1984.
12. Sobotta J, Bexher H. Atlas de anatomia humana. Vol. III. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977.
13. Standaert D, Young AB. Treatment of central nervous system degenerative disorders. Em: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (Eds.). Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw-Hill, 9ª edição, p. 503-520, 1996.

CAPÍTULO IV

COMPORTAMENTO REPRODUTIVO



Em geral, classificamos os processos vegetativos básicos em três categorias: reprodução, metabolismo e integração humoral. Estes processos vegetativos são considerados processos orgânicos fundamentais. A reprodução é a responsável pela manutenção hereditária das espécies. O metabolismo é a base da sobrevivência dos organismos vivos e a integração humoral permite a coordenação das diversas funções biológicas relevantes para a adaptação dos organismos diferenciados a seu meio. Como o comportamento sexual está intimamente relacionado ao comportamento reprodutivo, as bases fisiológicas de ambos estão, obviamente, sobrepostas. Assim, embora nem todo comportamento sexual resulte em reprodução, nenhuma tentativa será aqui feita no sentido de dissociar comportamento sexual de comportamento reprodutivo, sendo eles estudados em conjunto. Portanto, os ter-

mos sexual e reprodutivo são usados de forma intercambiável neste livro.

O comportamento sexual é um comportamento motivacional, como o são os comportamentos exploratório, alimentar e emocional, com os quais o comportamento sexual compartilha alguns mecanismos neurais. Entretanto, é diferente desses comportamentos na medida em que envolve dois indivíduos que se relacionam e que sentem necessidades e desejos que ultrapassam a simples liberação fisiológica da tensão sexual. Portanto, é influenciado por inúmeros fatores não biológicos. Neste capítulo, nossa preocupação maior será com os mecanismos neuro-humorais que regulam o comportamento sexual.

A propagação das espécies depende, fundamentalmente, das fêmeas quanto a seu papel na fertilização do óvulo e dos cuidados com a prole. Embora o comportamento de acasalamento varie conside-

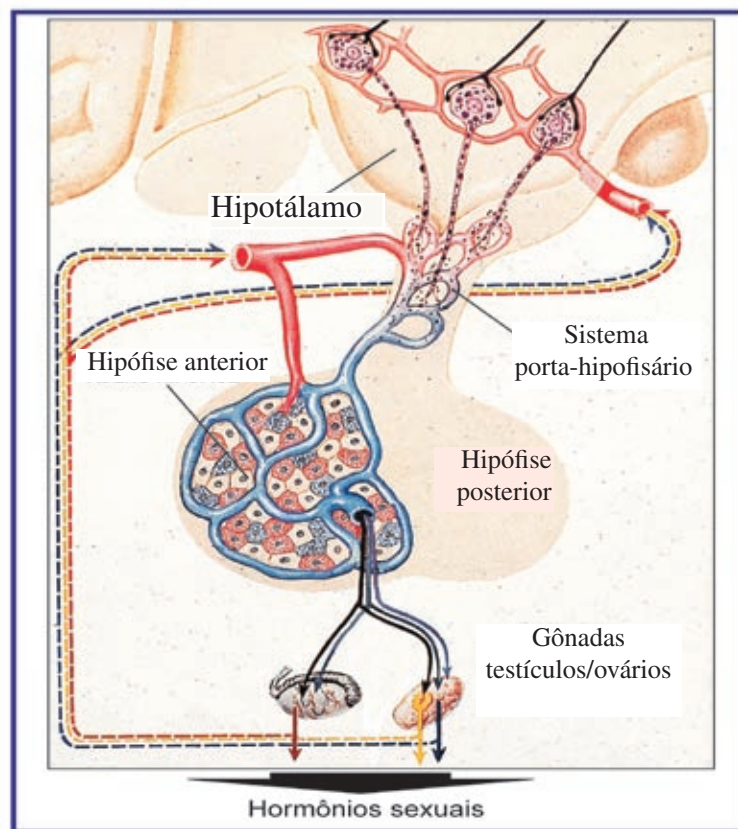


Fig. 4.1 - Eixo hipotálamo-hipófise-gônadas na regulação do comportamento sexual. O controle ocorre em três níveis: fatores reguladores hipotalâmicos, hormônios da adenoipófise e hormônios sexuais secretados pelos testículos ou ovários. Os fatores reguladores hipotalâmicos alcançam a adenoipófise pelo sistema de vasos porta-hipofisário.

ravelmente entre os vertebrados, os etologistas têm descrito um padrão comportamental comum para os animais de sangue quente e que mostram um considerável dimorfismo sexual, isto é, duas formas diferentes na mesma espécie. O ato de acasalamento nestes animais compreende a corte, ajustes posturais e reflexos genitais mútuos que resultam na inseminação. O ato de montar exibido pelos machos (subir nas fêmeas por trás e agarrar-se ao dorso do pescoço) e a lordose nas fêmeas (aumento da curvatura lombar com elevação dos flancos) constituem-se nos ajustes posturais característicos do comportamento sexual dos vertebrados.

Na maioria dos vertebrados a atividade sexual é um fenômeno cíclico, sazonal e depende frequentemente da maturação e da regressão periódica das glândulas sexuais. Esta periodicidade aplica-se particularmente às fêmeas no que tange à necessidade de maturação dos ovários antes da fertilização pelo macho e da preparação adequada dos órgãos reprodutivos para o desenvolvimento do embrião.

4.1. CONTROLE HORMONAL

O comportamento reprodutivo é regulado primariamente através de hormônios lançados na circulação sanguínea pelas glândulas sexuais e pela hipófise anterior (adenoipófise). O comportamento reprodutivo, bem como vários outros processos fisiológicos básicos, estão sob controle dos hormônios secretados pela adenoipófise, os chamados hormônios gonadotróficos hipofisários. A sua secreção é fortemente influenciada pelos hormônios das gônadas (estrogênio e progesterona dos ovários e testosterona dos testículos) e pelos hormônios reguladores de origem hipotalâmica, também conhecidos como fatores liberadores ou inibidores dos hormônios secretados na adenoipófise (Fig. 4.1). As interrelações entre a adenoipófise e os tecidos glandulares periféricos que ela controla ocorrem através de mecanismos de regulação em retroalimentação negativa ou *feedback*. Assim, os hormônios da hipófise anterior atuam nos órgãos-alvo regulando a síntese e a secreção de seus hormônios, os quais, além de seus efeitos fisiológicos específicos, atuam sobre o hipotálamo e/ou pituitária a fim de reduzir a secreção dos hormônios adenoipofisários (Fig. 4.1).

Até o momento, vários hormônios já foram identificados na adenoipófise de vertebrados, destacando-se o hormônio do crescimento, as gonadotrofinas, a corticotrofina, o hormônio melanócito estimulante e as lipotrofinas. Em geral, eles são liberados a partir de proteínas precursoras, as chamadas formas *pro*, que

sofrem clivagem enzimática liberando as formas ativas na corrente sanguínea.

As células secretórias da pituitária anterior são reguladas por peptídios e outros fatores que se originam no hipotálamo e que são liberados através do sistema porta-hipofisário (rede de capilares que conecta o hipotálamo à hipófise anterior). De interesse particular para a regulação do comportamento reprodutivo são os hormônios liberadores de gonadotrofinas e o hormônio inibidor da liberação da prolactina. Acredita-se que este último possa ser a dopamina. A prolactina é responsável pelo início e manutenção da produção do leite durante a gravidez.

4.1.1. Hormônios Gonadotróficos

A adenoipófise secreta duas gonadotrofinas que atuam sobre os órgãos reprodutivos (Fig. 4.2). O hormônio folículo estimulante (FSH) é responsável pelo crescimento e desenvolvimento folicular e o hormônio luteinizante (LH) é responsável pela ovulação e formação do corpo lúteo nas fêmeas. Nos machos, estas mesmas substâncias também têm um papel importante no comportamento reprodutivo. O FSH estimula os elementos de germinação dos testículos e o LH ativa as células de Leydig, que são células secretoras de andrógenos do tecido intersticial do testículo.

Durante a fase folicular do ciclo ovariano, o estrógeno é o principal hormônio secretado pelos folículos (Fig. 4.2). Uma vez liberado na circulação, o estrogênio age através do mecanismo de *feedback* sobre o eixo hipotálamo-hipofisário. Na iminência da ovulação, o estrogênio apresenta dois efeitos sobre a pituitária anterior. Ao mesmo tempo em que diminui ou inibe a secreção de FSH, ele induz a liberação de LH. Neste estágio, a grande quantidade de FSH e a pequena de LH presentes agem sinergicamente, levando a um amadurecimento do folículo, o que resulta na ovulação. Logo após a ovulação, o LH é o hormônio mais importante na manutenção do corpo lúteo, enquanto que o FSH declina e leva a uma atrofia dos demais folículos. A progesterona é produzida pelo corpo lúteo até o final do ciclo, quando ocorre a menstruação. Os efeitos inibitórios dos estrogênios e progesterona sobre as funções gonadotróficas da hipófise constituem a base do uso dos anticoncepcionais, que consiste na administração combinada dos mesmos durante o ciclo menstrual. O efeito predominante dos estrogênios consiste em inibir a liberação do FSH e, conseqüentemente, o crescimento dos folículos, enquanto que a ação continuada da progesterona inibe a liberação de LH e, daí, inibe o estímulo ovulatório. Além disso, a progesterona

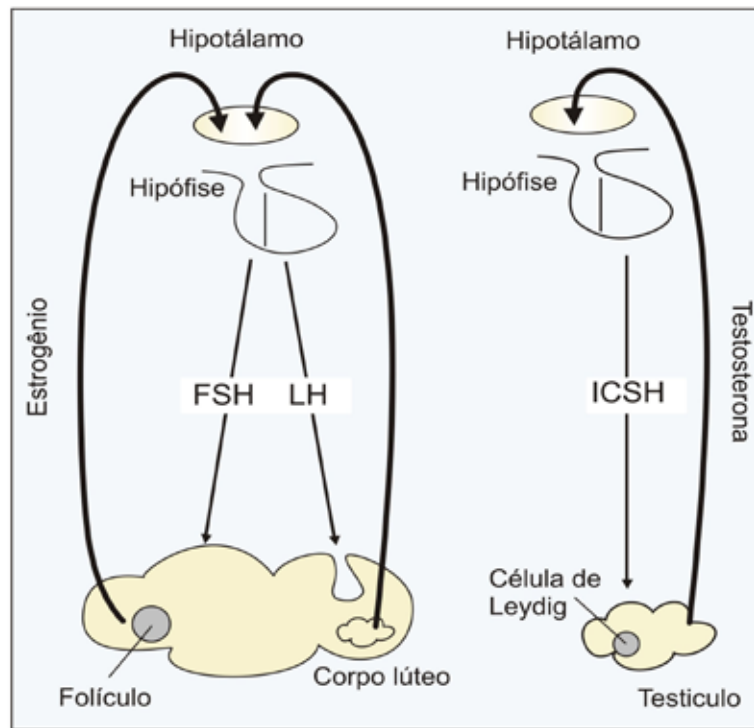


Fig. 4.2 - Controle hipotalâmico-hipofisário da secreção de hormônios sexuais na fêmea (esquerda) e no macho (direita). No sistema cíclico da fêmea, a hipófise libera inicialmente FSH que, por sua vez, estimula o ovário a produzir estrogênios. O estrogênio atua sobre o hipotálamo de modo a inibir a produção adicional de FSH e estimular a liberação de LH. Este hormônio promove a ovulação e estimula o ovário a produzir progesterona que, atuando sobre o hipotálamo, tem o papel de inibir a liberação de LH, fechando o ciclo. O FSH secretado pela hipófise controla a espermatogênese pelos túbulos seminíferos. A hipófise também libera ICSH (corresponde ao LH das fêmeas) na circulação que, por sua vez, estimula as células de Leydig do testículo a produzir testosterona. Embora os mecanismos de retroalimentação existam também nos machos, eles não são tão evidentes como nas fêmeas. FSH = hormônio folículo estimulante. LH = hormônio luteinizante. ICSH = hormônio estimulante das células intersticiais de Leydig.

assegura que a menstruação seja breve e essencialmente fisiológica.

Na espécie humana, a função hipofisária é dispensável durante a gravidez. Nesta fase, a manutenção do corpo lúteo ocorre sob o controle da luteotrofina (gonadotrofina coriônica) liberada pela placenta. A gonadotrofina coriônica é, portanto, um hormônio da gravidez humana. Ela é sintetizada pela placenta já a partir da primeira semana após a fertilização do óvulo e é absorvida na circulação sanguínea em quantidade suficiente para manter o corpo lúteo e inibir a ocorrência do próximo ciclo menstrual. A sua detecção na urina durante as primeiras semanas da formação placentária serve como teste de gravidez. Por volta do terceiro mês de gestação, a crescente secreção de estrogênio e progesterona pela placenta determina que o corpo lúteo torne-se desnecessário

para a manutenção da gestação quando, então, ele começa a regredir.

Enquanto que nos ovários ambas gonadotrofinas estão envolvidas na secreção de hormônios, nos testículos é o LH que desempenha um papel predominante (Fig. 4.2). O LH estimula as células intersticiais, ou de Leydig, a secretar andrógenos (principalmente testosterona). Em vista destes efeitos, o LH também tem sido designado de hormônio estimulante das células intersticiais (ICSH, da sigla em inglês). Além de seu papel no desenvolvimento das características masculinizantes secundárias, a testosterona produzida pelas células de Leydig também age diretamente sobre os túbulos seminíferos, contribuindo para o crescimento e o aumento do peso testicular. Por outro lado, o FSH é primariamente um hormônio gametogênico nos machos. Ele

é responsável pela integridade anatômica dos túbulos seminíferos, e sob sua influência ocorre o processo de produção de espermatozóides

4.1.2. Hormônios sexuais

A produção cíclica e controlada de estrogênios e progesterona é função dos ovários. Estes hormônios desempenham um papel essencial na preparação do

trato reprodutivo da fêmea para a recepção do óvulo fertilizado. Além disso, é amplamente reconhecido que muitos dos hábitos das fêmeas são influenciados por estas substâncias.

Os estrogênios são os principais responsáveis pelas características feminilizantes das fêmeas na puberdade. Sob sua influência ocorre o crescimento e desenvolvimento da vagina, útero, trompas de Falópio e mamas. Além disso, contribuem

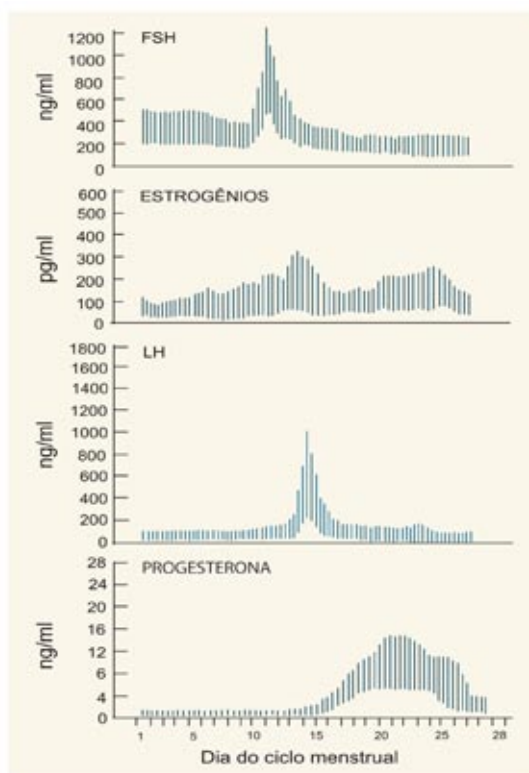


Fig. 4.3 - Concentrações plasmáticas de gonadotrofinas e hormônios gonadais durante o ciclo menstrual de 28 dias na mulher. No dia 14 ocorre a ovulação e no dia 28 ocorre a menstruação. LH = hormônio luteinizante. FSH = hormônio folículo estimulante.

na modelação dos contornos do corpo, na fusão das epífises dos ossos, crescimento dos pêlos pubianos e axilares e na pigmentação regional dos mamilos e aréolas.

Superposto às suas influências feminilizantes situa-se o papel dos estrógenios na ciclicidade da menstruação. Durante a fase folicular do ciclo ocorre proliferação da mucosa vaginal e uterina e aumento da secreção glandular do cérvix uterino. Na metade do ciclo ocorre a ovulação e a progesterona começa a ser secretada pelo corpo lúteo, promovendo mais alterações no trato genital e glândulas mamárias no sentido da gravidez (inibição das contrações uterinas e aumento da secreção glandular). Mas é o término da secreção de progesterona o

elemento determinante da menstruação no final do ciclo. O ciclo menstrual como função da ação combinada dos hormônios gonadotróficos e dos hormônios sexuais está representado de forma esquemática na Fig. 4.3.

A testosterona desempenha um papel essencial na diferenciação fenotípica dos machos durante o desenvolvimento embrionário. Ela começa a se elevar no plasma dos embriões dos machos na oitava semana de desenvolvimento e reduz-se antes do nascimento. Depois do nascimento, a função normal dos andrógenos é facilmente observada nas consideráveis alterações que ocorrem na puberdade. Antes da puberdade, uma secreção mínima de andrógenos a partir dos testículos e do córtex adrenal é suficiente para

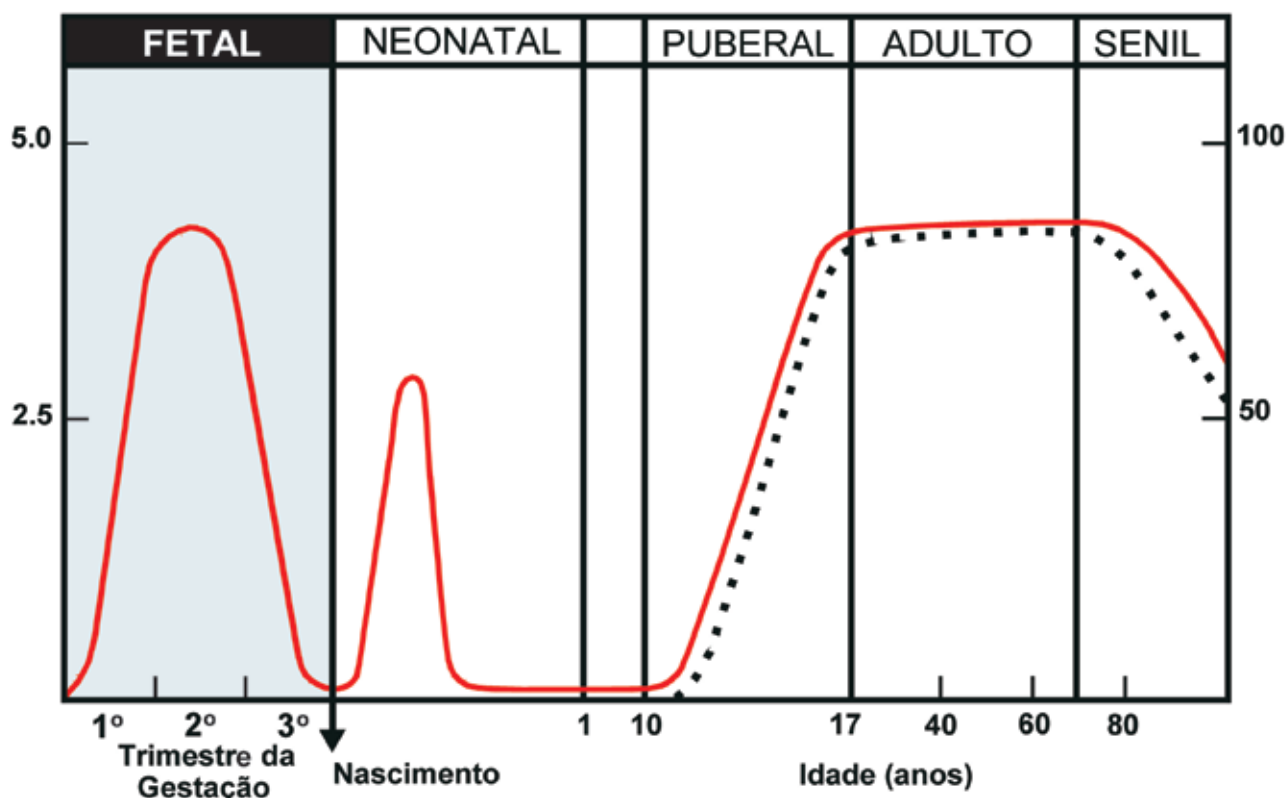


Fig. 4.4 - Diagrama esquemático mostrando os níveis plasmáticos médios de testosterona (linha cheia) e produção de espermatozoides (linha hachurada) em diferentes fases da vida do indivíduo.

suprimir a secreção de gonadotrofinas. Na puberdade, a secreção de gonadotrofinas vence o bloqueio e a ação conjunta do FSH e LH dá início ao crescimento testicular, à espermatogênese e ao aumento da síntese de testosterona. Em seguida, o pênis e os pêlos pubianos desenvolvem-se. Ereções penianas e masturbações tornam-se freqüentes na maioria dos indivíduos. Nesta fase, as propriedades estimulantes dos andrógenos sobre o crescimento se revelam no rápido aumento da altura e no desenvolvimento da musculatura esquelética e no vigor físico. Como resultado da ação destes hormônios, a pele torna-se espessa e oleosa devido à proliferação das glândulas sebáceas predispondo-a a infecções com o conseqüente aparecimento de acnes em alguns indivíduos. A gordura subcutânea se reduz e as veias tornam-se salientes sob a pele. Pêlos axilares, do tronco e pernas desenvolvem-se em um padrão típico dos machos. Outras características secundárias que surgem são o crescimento da laringe, com o conseqüente engrossamento da voz e o crescimento da barba. Os níveis plasmáticos da testosterona declinam após a vida sexual do indivíduo (Fig. 4.4).

Em algumas espécies, como o gato e o coelho, existe uma correlação direta entre a concentração de testosterona no plasma e o comportamento sexual

medido pelo número de atos de montar, latência de ejaculação e número total de ejaculações por unidade de tempo. Nas fêmeas, a ovulação só ocorre quando há copulação, de forma que os estímulos envolvidos na copulação estimulam a adenoipófise provocando a ovulação poucas horas após. Na espécie humana esta relação não segue o mesmo curso. Nos homens, os níveis plasmáticos de testosterona elevam-se durante a observação de um filme erótico ou em face da perspectiva de sexo. A elevação dos níveis hormonais neste caso pode, portanto, ocorrer anteriormente ao comportamento sexual. Nas mulheres, os estrógenos e a progesterona parecem exercer um papel mais significativo sobre a atração, acentuando a feminilidade, do que propriamente sobre o desejo sexual. Neste sentido, a ovariectomia e a menopausa não parecem reduzir a libido.

4.2. AS BASES FISIOLÓGICAS DAS DIFERENÇAS ENTRE SEXOS

Existem, no mínimo, quatro fatores críticos que atuam em diferentes estágios do desenvolvimento para determinar o comportamento sexual que o indivíduo irá manifestar na idade adulta: o meio hormo-

nal perinatal, a socialização pré-puberal, os hormônios puberais e os parceiros sexuais disponíveis.

Durante a vida perinatal os hormônios sexuais contribuem decisivamente na determinação da diferenciação sexual que se manifesta mais tarde de forma mais proeminente através do caráter cíclico do comportamento reprodutivo nas fêmeas. Esta periodicidade torna-se aparente no ciclo estral do rato e no ciclo menstrual dos primatas e do homem. Como vimos anteriormente, o ciclo depende da forma como as gônadas são estimuladas pela pituitária que, por sua vez, está sob controle do cérebro, e particularmente do hipotálamo. Assim, tem-se demonstrado que é possível alterar a forma como o cérebro controla a hipófise através da interferência com o sistema endócrino nas fases iniciais da vida, ou seja, é possível alterar o sexo do cérebro experimentalmente.

Se os testículos são removidos logo nos primeiros dias de vida de um rato, ele mostrará sinais característicos das fêmeas no decorrer de seu crescimento, apesar de sua genitália externa masculina. Se, adicionalmente, são-lhe administrados hormônios sexuais femininos, quando alcançar a vida adulta ele passará a se comportar inteiramente como se fosse uma fêmea, e se implantado com um

ovário, este passará a funcionar de forma cíclica. Por outro lado, se uma rata é da mesma forma injetada nos primeiros dias de vida com testosterona, ela crescerá apresentando sinais endocrinológicos e comportamentais próprios do macho (apesar da genitália externa feminina). E, se na fase adulta, lhe é novamente injetada a testosterona, ela manifestará predominantemente comportamento sexual masculino (Fig. 4.5). Além disto, um ovário nela implantado (é importante lembrar aqui que o ovário original já terá involuído em decorrência das administrações de testosterona) não funcionará em sua forma cíclica característica. Na fase perinatal, portanto, as secreções gonadais ativam circuitos no SNC envolvidos na programação e organização de comportamentos sexuais dimórficos.

Deve ser destacado, neste ponto, a influência do estresse sobre esta fase da diferenciação sexual. I. Ward submeteu ratas na última semana de gestação a uma série de estímulos estressantes (luz intensa, superpopulação, desnutrição e estímulos condicionados do medo). Os filhotes machos, quando atingiram a idade adulta, mostraram uma pronunciada redução do comportamento sexual masculino junto com o aparecimento de alguns reflexos sexuais femininos. Estas alterações estavam asso-

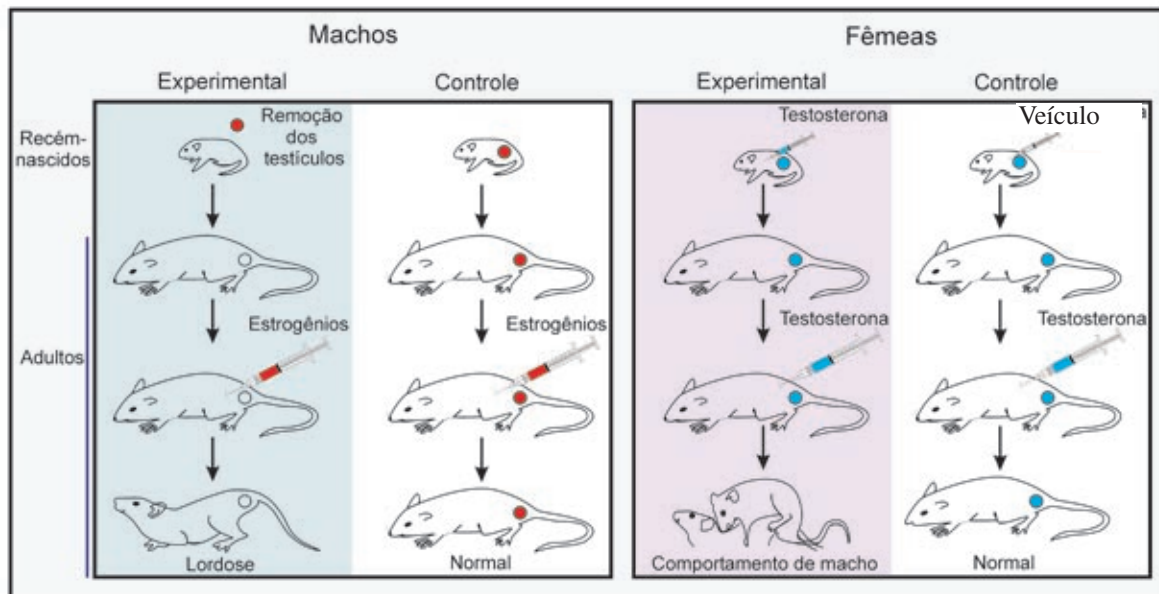


Fig. 4.5 - Influência do meio hormonal perinatal na definição do sexo do indivíduo na fase adulta. À esquerda, protocolo experimental que determina feminização em ratos. Animais com os testículos removidos após o nascimento e injetados com estrógenos na idade adulta passam a apresentar lordose, comportamento típico das fêmeas. Os animais controles com os testículos intactos não apresentam qualquer alteração no comportamento reprodutivo na fase adulta. À direita, protocolo experimental que determina masculinização em ratas. Fêmeas injetadas com testosterona logo após o nascimento e na idade adulta apresentam involução dos ovários e exibem o comportamento de montar, típico dos machos. Os animais controles que receberam injeção do veículo (acima, à direita) na fase perinatal não apresentaram involução dos ovários e nem alteração no comportamento reprodutivo na fase adulta.

ciadas a um bloqueio induzido pelo estresse sobre a elevação dos níveis de testosterona que normalmente ocorre ao final da gestação. Ao lado disto, uma influência dos opióides endógenos nestes distúrbios também foi considerada por estes autores. É sabido que durante o estresse ocorre uma liberação de beta-endorfina pela pituitária e que a administração de opióides exógenos suprime a produção de testosterona, provavelmente por via indireta, através da inibição da liberação do hormônio luteinizante. Assim, é possível que o estresse leve a liberação de ligantes opióides endógenos pela pituitária, resultando em uma menor produção de testosterona no feto. Efeitos similares aos opióides podem também ser atribuídos ao ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), que é liberado junto com a beta-endorfina pela adenoipófise. O envolvimento destes mecanismos no aparecimento da homossexualidade no homem, não pode ser descartado.

Estudos do comportamento sexual em animais indicam fortemente um papel dos opióides endógenos na regulação da libido. Apenas para citar um destes estudos, observou-se que em hamsters a taxa plasmática de endorfinas aumenta significativamente após o orgasmo, sugerindo que a liberação destes ligantes endógenos após o ato sexual seja responsável pela sensação de bem-estar que segue o orgasmo e, talvez, pelas alterações do estado de humor, na maioria das vezes agradáveis, que o acompanham. A regulação da libido se deveria, nestas situações, à ação dos ligantes opióides sobre o hipotálamo, inibindo retroativamente a liberação de LH e reduzindo o comportamento sexual.

Após o nascimento, as gônadas de ambos os sexos tornam-se relativamente latentes até a puberdade. Durante a fase pré-puberal, a experiência social e a aprendizagem ou reforçam e fortalecem predisposições comportamentais ou as contrariam. Se existe uma boa correlação entre o sexo anatômico, as predisposições comportamentais determinadas no período perinatal e a socialização puberal, emerge uma personalidade heterossexual estável. Do contrário, algum grau de conflito ou anormalidade pode ocorrer.

Em decorrência de distúrbios endocrinológicos ou outros fatores, às vezes ocorrem casos ambíguos de definição sexual. John Hampson, trabalhando na Faculdade de Medicina da Universidade John Hopkins, compilou uma lista de “sete variáveis do sexo” numa tentativa de estabelecer um roteiro de critérios que possa ser útil na definição de sexo ou gênero e que estão descritos a seguir:

1) Morfologia genital externa consonante com o sexo masculino ou feminino.

- 2) Padrão da cromatina sexual: nas mulheres adultas, apenas um dos dois cromossomos X é geneticamente ativo. O outro, inativo, constitui o corpo de Barr, localizado em cada núcleo de célula do corpo. A identificação do corpo de Barr em uma célula serve para caracterizar esta célula como proveniente de um indivíduo com um par de cromossomos XX.
- 3) Presença das gônadas: identificação dos órgãos sexuais internos; ovários ou testículos.
- 4) Níveis plasmáticos de hormônios sexuais (testosterona maior que estrógenos e progesterona nos homens, e o inverso nas mulheres) e características secundárias diferenciadas no homem e na mulher.
- 5) Estruturas acessórias do aparelho reprodutor (como a trompa de Falópio e útero nas mulheres, e canal deferente e próstata nos homens).
- 6) A atribuição do sexo pela sociedade: determina o tipo de atividades a serem encorajadas em função do sexo que é consignado por familiares e meio social em que o indivíduo vive. Este fator é também determinante nas aspirações profissionais, planos futuros e nos comportamentos recompensados e punidos do indivíduo.
- 7) Sexo psicológico: diz respeito à identidade sexual ou imagem que o indivíduo formula a seu próprio respeito. Estas informações podem ser deduzidas a partir da maneira como o indivíduo se veste, dos sonhos eróticos ou fantasias que descreve, tipos de atividades preferidas e tipo de indivíduos por quem se sente sexualmente atraído.

4.3. COMPORTAMENTO SEXUAL E EMOCIONAL

A ocorrência de distúrbios no comportamento sexual em situações de estresse é um fenômeno bastante conhecido. O inverso também é verdadeiro uma vez que tem sido observado que o sexo pode influenciar na susceptibilidade ao estresse. Estudos psicológicos do medo têm apontado para uma maior sensibilidade dos machos frente ao estresse que as fêmeas. Assim, ratos machos defecam mais e exploram menos que as fêmeas quando submetidos ao teste do campo aberto. Além disso, os machos também exploram menos ambientes novos, manifestam mais reações de congelamento frente a estímulos desconhecidos e apresentam mais úlcera de estresse que as fêmeas.

Os efeitos ansiolíticos de tranquilizantes menores nos ratos machos resultam em comportamento emocional que se aproxima ao das fêmeas. Neste sentido, recentes evidências têm demonstrado que

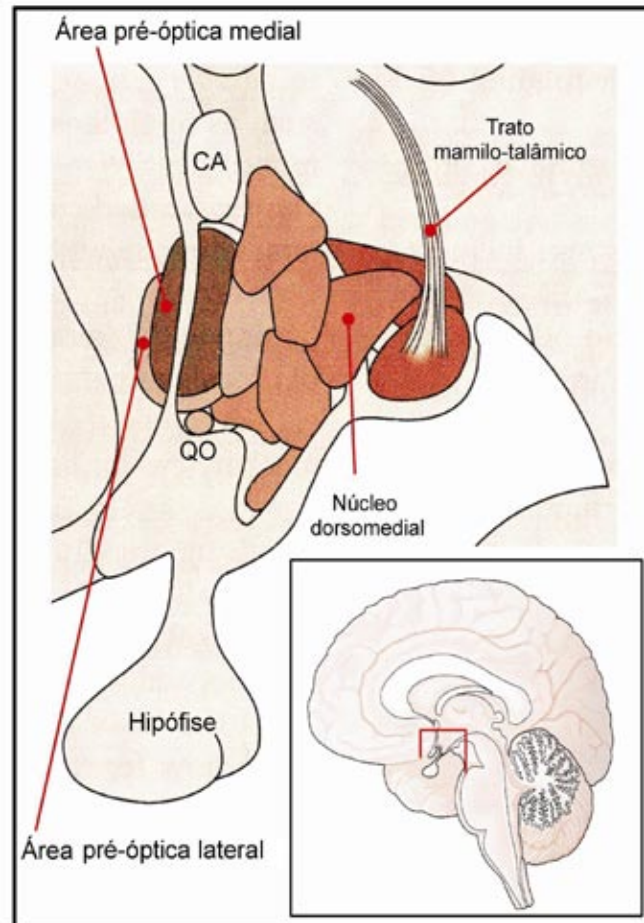


Fig. 4.6 - A área pré-óptica medial do hipotálamo, estrutura importante no estabelecimento de comportamentos sexuais dimórficos em mamíferos. Outros núcleos hipotalâmicos são também mostrados. No diagrama menor está indicada a área do cérebro que corresponde à figura principal. CA = comisura anterior.

cepas de camundongos ou ratos com alta reatividade aos estímulos aversivos, ou seja, que apresentem altos escores de defecação no campo aberto, são aquelas que apresentam maior concentração de serotonina no sistema límbico em relação às cepas não reativas. Curiosamente, a mesma correlação parece existir se considerarmos apenas o dimorfismo sexual. Os ratos machos também apresentam maior concentração de serotonina no sistema límbico que as fêmeas. Em vista destes achados, é possível imaginar uma correspondência entre as bases fisiológicas da diferenciação de cepas reativas ao estresse e as bases fisiológicas subjacentes à diferenciação sexual. É provável que a fisiologia das diferenças sexuais sobreponha-se, ou seja, parte da fisiologia do medo. O cérebro especificado como macho por androgênios produzidos pelos testículos na fase perinatal determina o comportamento

emocional masculino com um nível mais alto de estresse e medo. Por outro lado, o cérebro especificado como fêmea pode controlar a organização do comportamento emocional feminino com um nível mais baixo de estresse. Obviamente que a pressão evolutiva influencia fortemente a reatividade emocional em função do dimorfismo sexual. Na espécie humana, existe uma maior incidência de fobias e pânico em mulheres em comparação com os homens.

4.4. SUBSTRATO NEURAL

O hipotálamo é uma estrutura crítica na integração do comportamento sexual. Várias evidências laboratoriais têm sido obtidas neste sentido. A estimulação elétrica da área pré-óptica medial (APOM)

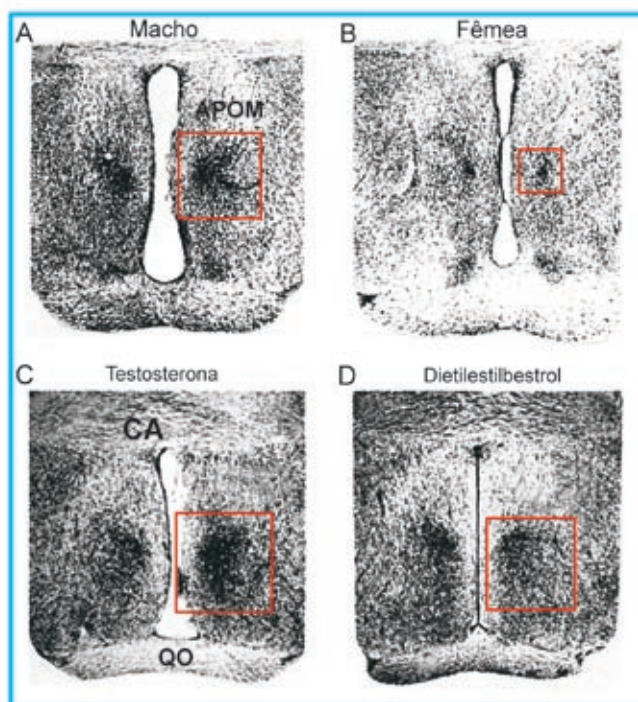


Fig. 4.7 - Alteração da morfologia neuronal por hormônios esteróides. Acima: a área pré-óptica medial do hipotálamo (APOM) é maior em machos (A) que em fêmeas (B). Em baixo: a administração de testosterona (C) ou do esteróide anabolizante dietilestilbestrol (D) no período perinatal causa um aumento significativo do volume e do número de neurônios da APOM de fêmeas na idade adulta. QO = quiasma óptico. CA = comissura anterior.

hipotalâmica induz a copulação em ratos e a implantação de *pellets* de testosterona nesta área (procedimento que propicia uma liberação lenta e sustentada, durante meses, do hormônio implantado) recupera o comportamento sexual de ratos castrados. A lesão desta área, ao contrário, promove uma redução acentuada do comportamento sexual (Fig. 4.6).

A área pré-óptica medial do hipotálamo apresenta ainda algumas características estruturais dimórficas que têm servido como evidências morfológicas no SNC para a diferenciação do comportamento sexual entre machos e fêmeas. Gorski observou que o número e o tamanho dos neurônios em uma determinada região da APOM eram maiores nos ratos machos que nas fêmeas. Efetivamente, o exame histológico desta área hipotalâmica mostra que esta região aparece como uma área densamente corada. Ele a denominou de *área sexualmente dimórfica*. Esta área diferencia-se no período perinatal e aumenta nos machos até aproximadamente o décimo dia após o nascimento. Em razão disso, tem sido postulado que este núcleo tenha a função de organizar os comportamentos sexuais masculinos (Fig. 4.7).

Além da APOM, várias outras estruturas do SNC participam da regulação do comportamento sexual ou reprodutivo. Vários estudos com estimulação elétrica do hipotálamo têm mostrado que ratos implantados com eletrodos nos aspectos laterais desta estrutura se auto-estimulam, e durante a passagem de corrente elétrica apresentam alta frequência de comportamentos associados à atividade sexual. Nessa condição experimental, há registros de dezenas de ejaculações em ratos com eletrodos implantados no hipotálamo lateral. Estes efeitos têm sido associados à estimulação das chamadas áreas do prazer ou de recompensa que podem, na realidade, refletir a ativação de células do feixe prosencefálico medial, um sistema de fibras que cruza o hipotálamo lateral no seu caminho para estruturas telencefálicas, com grande envolvimento em várias formas de motivação.

Também nas fêmeas o hipotálamo desempenha um papel determinante na organização do comportamento sexual. Resultados similares aos já descritos foram obtidos em gatas implantadas com *pellets* de estrogênio no hipotálamo lateral. Neste caso, observa-se que as gatas manifestam acentuada excitação e receptividade sexual no período de atuação do

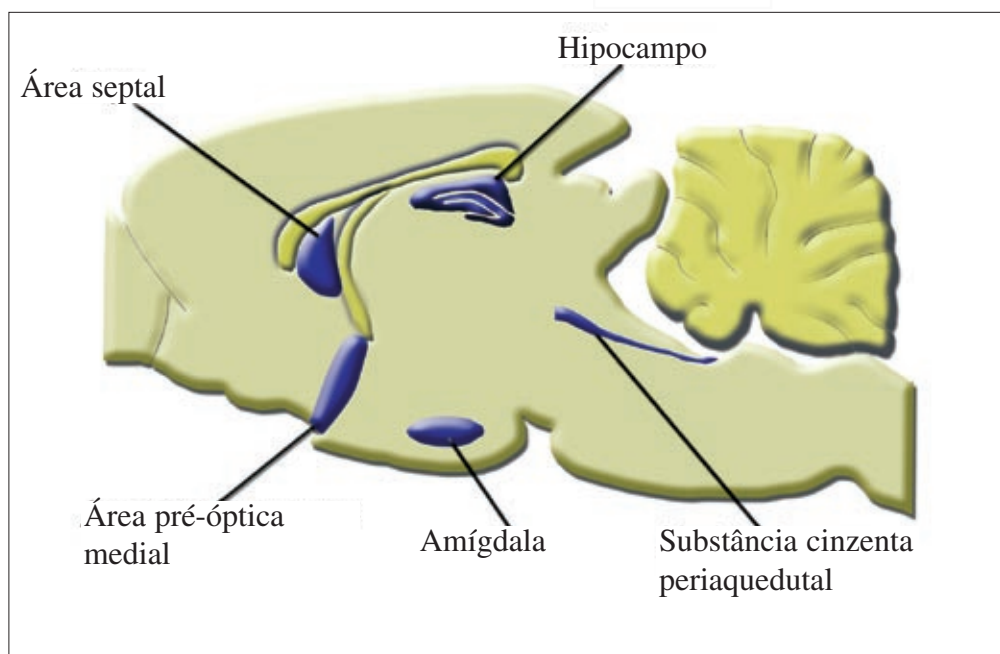


Fig. 4.8 - Organização neural do comportamento sexual. Várias estruturas envolvidas na gênese e elaboração do comportamento sexual também fazem parte da organização do comportamento emocional.

hormônio. Além disso, a estimulação elétrica desta estrutura induz lordose, e a lesão reproduz o comportamento de fêmeas castradas. A participação da substância cinzenta periaquedutal dorsal na gênese e elaboração do comportamento reprodutivo se dá de maneira bastante parecida. Área septal e hipocampo também têm sido implicados na modulação do comportamento sexual. Evidências que mostram uma densidade significativa de receptores de estrógenos e progesterona nessas áreas apóiam o envolvimento dessas estruturas na organização do comportamento reprodutivo.

Uma estrutura que seguramente desempenha um papel importante na organização do comportamento sexual é a amígdala. A sua participação na gênese e organização do comportamento reprodutivo parece ser de natureza modulatória inibitória sobre a atividade sexual. De fato, vários estudos indicam que lesões na amígdala promovem hipersexualidade. As fêmeas de gato com estas lesões mostram uma receptividade aumentada ao macho e mesmo à manipulação do experimentador. Estes animais apresentam, frequentemente, uma intensa atividade sexual e, por vezes, manifestam comportamento homossexual. Outros efeitos decorrentes da lesão da amígdala serão posteriormente descritos na caracterização da síndrome de Klüver e Bucy, no Capítulo VII.

Curiosamente, estruturas como o septo, hipocampo, hipotálamo lateral, substância cinzenta

periaquedutal e amígdala são também ativadas durante a geração e expressão de comportamentos de natureza emocional. Até que ponto os substratos neurais destes comportamentos se sobrepõem deveria merecer uma atenção maior dos pesquisadores que se dedicam a este campo de estudo. A interação ou, em certa medida, a sobreposição de mecanismos neurais relacionados ao comportamento emocional e ao comportamento sexual pode explicar como as influências psíquicas afetam o desempenho sexual e vice-versa, ou seja, como o desempenho sexual altera a emocionalidade do indivíduo. Finalmente, cabe ressaltar que o estudo das bases fisiológicas do comportamento sexual pode facilitar enormemente a nossa compreensão das motivações sexuais da espécie humana, mas é óbvio que a Psicofisiologia não pode responder a todas as questões devido à multidisciplinaridade do tema.

4.5. COMPORTAMENTO REPRODUTIVO E DENSIDADE POPULACIONAL

Segundo a teoria da homeostase populacional de Wynne-Edwards, além de fatores endocrinológicos, outros elementos homeostáticos devem atuar no sentido de manter a densidade populacional dentro de certos limites. Um dos pressupostos básicos desta teoria advém do fato de que animais que vivem

em um ambiente onde há superpopulação reduzem a taxa de procriação até que a densidade populacional (número de animais por unidade de território) atinja um nível estável. Como as flutuações em torno deste patamar são pequenas, acredita-se que os fatores ou elementos controladores atuem de maneira homeostática, ou seja eles tornam-se mais fortes à medida que a população aumenta e mais fracos à medida que a população diminui, a fim de equilibrar o sistema. Em vista disto, tem-se sugerido a existência de uma espécie de sensor de densidade populacional que funcionaria à semelhança de um termostato que regula um sistema de aquecimento em um nível adequado. O mesmo modelo tem também sido utilizado para explicar o controle da temperatura interna do organismo ou o peso corporal (ver Fig. 5.3, no próximo capítulo). Neste caso, o sensor de densidade ajusta o sistema de controle automático através de respostas neuroendócrinas apropriadas, determinando assim um nível de comportamento reprodutivo compatível com a sobrevivência da espécie. O nível adequado de operação do sistema é provavelmente o resultado de fatores evolucionários que atuam sobre o *pool* genético.

Uma demonstração clara da existência deste sistema de controle foi obtida por J. J. Christian em um experimento em que eram colocados grupos de 40 camundongos em uma única gaiola. As fêmeas tiveram uma completa supressão dos ciclos estrais. Quando o número de animais por gaiola era reduzido a dez, a concepção voltava a ocorrer, mas o número de filhotes nascidos era menor que nos grupos-controle (três a quatro animais por gaiola). Além disso, os animais apresentaram uma redução de secreção de andrógenos e na formação de espermatozoides, bem como um retardo na maturação. Sabe-se que a superpopulação gera um estresse que induz a pituitária a liberar grandes quantidades de ACTH. O ACTH estimula o córtex adrenal a produzir glicocorticóides. O excesso de glicocorticóides circulantes promove uma redução da secreção de gonadotrofinas pela adenoipófise e o concomitante declínio da atividade das gônadas. Em função disso, admite-se que a redução homeostática no tamanho da população provocada pela alta densidade populacional seja o resultado da diminuição da fertilidade associada a outros fatores que levam a um aumento da mortalidade.

Segundo Wynne-Edwards, os estímulos que sinalizam o estresse de alta densidade populacional resultam da *interação social* e, particularmente, de atividades competitivas pela ocupação de territórios e pelo estabelecimento de hierarquias. Estes autores acrescentam ainda que a organização social deve ser capaz de fornecer os estí-

mulos necessários que funcionem como elementos de *feedback* para o sistema homeostático. Cabe ao macho a execução de comportamentos que sinalizam à comunidade os problemas decorrentes do aumento da densidade populacional e a reação adequada aos sinais recebidos. A fêmea, por outro lado, está encarregada da reprodução. Seu tempo é muito precioso para ser gasto com competição sexual. Aceitando este papel, o macho, melhor adaptado à luta pela sobrevivência, assegura uma divisão mais eficiente do trabalho entre os sexos.

Fatores genéticos também desempenham um papel importante na resposta dos animais ao estresse populacional. Apenas para citar um exemplo, ratos selvagens apresentam taxas de mortalidade muito mais altas em ambientes com superpopulação que os ratos albinos criados em laboratório.

4.6. ABUSO DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES

O comportamento sexual humano está inexoravelmente imbricado com todos os aspectos da vida do indivíduo. Atualmente, embora tenha ocorrido importante redução da influência de mitos, superstições, preconceitos e conceitos infundados, todos temos consciência da complexidade e diversidade do comportamento sexual. Não é fácil delimitar com segurança onde termina o normal e começa o patológico no comportamento sexual, de forma que os clínicos têm adotado a posição cautelosa de analisar o contexto geral em que ele se expressa. Uma abordagem clínica muito atual do comportamento sexual que tem chamado a atenção dos pesquisadores é o uso epidêmico de esteróides anabolizantes, drogas que produzem efeitos do tipo testosterona no organismo. Portanto, para compreender o porquê do uso de esteróides anabolizantes vamos rever aqui rapidamente o papel fisiológico da testosterona. A concentração da testosterona no plasma dos machos é particularmente alta em três fases da vida: na fase do desenvolvimento embrionário quando a diferenciação fenotípica ocorre, no período neonatal e durante a vida sexual adulta. A função normal dos andrógenos é mais claramente notada durante a puberdade. Antes da puberdade, uma secreção mínima de andrógenos a partir dos testículos e do córtex adrenal é suficiente para suprimir a secreção de gonadotrofinas. Na puberdade, entretanto, a secreção de gonadotrofinas vence esse bloqueio, e a ação conjunta do FSH e LH dá início ao crescimento testicular, à espermatogênese e ao aumento da síntese de testosterona. No período puberal, ficam evidentes as propriedades estimulantes dos

andrógenos sobre o crescimento, particularmente o desenvolvimento da musculatura esquelética e do vigor físico (Fig. 4.4, pág. 71).

O abuso destas drogas tem ocorrido principalmente entre atletas e fisiculturistas, que fazem uso de uma terapia prolongada com altas doses de esteróides anabolizantes com o fim de aumentar sua força e massa muscular. Na realidade, muitos atletas acreditam que não é possível competir em provas de alto nível sem a ajuda dos esteróides anabolizantes. Na esteira deste processo, os jovens também abusam destes esteróides para tornarem-se mais atraentes para os parceiros.

Esteróides são hormônios que são sintetizados a partir do colesterol; todos os hormônios gonadais são esteróides. Esteróides anabolizantes são esteróides como a testosterona que promovem aumento da massa protéica, determinando aumento da massa muscular. Os efeitos anabolizantes destes compostos devem-se ao aumento da síntese de RNA e proteínas específicas através da interação com receptores androgênicos nucleares. Como vimos no corpo deste capítulo, os androgênios exercem seus efeitos fisiológicos masculinizantes no período perinatal e, mais tarde, na puberdade. Entretanto, se administrados em altas doses fora destes períodos eles podem afetar decisivamente o desenvolvimento do organismo. Esta é a base da utilização destes compostos para as finalidades apontadas acima.

A testosterona em si não é utilizada como droga anabolizante porque é degradada logo após a injeção (as enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo do hormônio endógeno são acionadas e agem rapidamente sobre o composto administrado exogenamente) e também porque produz muitos efeitos colaterais. Entretanto, existem comercialmente várias drogas derivadas da testosterona (o dietilestilbestrol, por exemplo) que produzem efeitos de longa duração, mas não existe nenhuma que seja isenta de efeitos colaterais importantes.

A administração de drogas androgênicas possui claras indicações clínicas, como na chamada terapia de reposição em pacientes com disfunção testicular ou que sofreram uma orquiectomia (remoção cirúrgica dos testículos) por alguma razão médica, por exemplo hipogonadismo. Nestes casos, estas drogas administradas em doses que restauram os níveis fisiológicos dos hormônios andrógenos revigoram a sexualidade perdida em decorrência do problema testicular sem, contudo, afetar a espermatogênese sobre a qual, como vimos anteriormente, a testosterona exerce um papel secundário. Por outro lado, em indivíduos com níveis normais de testosterona, a administração de androgênios não produz aumento na motivação ou comportamento sexual. Há evidências que mostram que os machos possuem, normal-

mente, mais testosterona circulante do que é requerido para ativar os circuitos neurais que produzem o seu comportamento sexual, e possuir mais que o necessário, neste caso, não implica em nenhuma vantagem. Entretanto, do ponto de vista do comportamento reprodutivo, o uso prolongado de doses altas de esteróides anabolizantes produz uma redução na liberação de gonadotrofinas com a consequente diminuição da atividade testicular que pode resultar em atrofia destas gônadas e esterilidade. Em homens, este uso pode promover ginecomastia (aumento dos seios), provavelmente em decorrência da aromatização de esteróides anabolizantes com formação de estrogênios. Em mulheres, este tratamento pode produzir amenorréia (interrupção da menstruação), esterilidade e hirsutismo (crescimento excessivo dos pêlos do corpo), crescimento do clítoris, desenvolvimento de um formato masculino do corpo, calvície e engrossamento da voz.

Tanto homens como mulheres que fazem uso de esteróides anabolizantes, com altas doses e por períodos prolongados, podem apresentar espasmos musculares, hematúria (sangue na urina), acnes, edema generalizado devido à retenção de água, sangramento na língua, náuseas, vômitos e uma variedade de alterações comportamentais, incluindo surtos psicóticos ou raiva e períodos de depressão. Finalmente, esteróides anabolizantes orais podem produzir câncer hepático.

4.7. BIBLIOGRAFIA

1. Christian JJ. Social subordination, population density, and mammalian evolution. *Science* 168:84-90, 1970.
2. Dominguez R, Cruz-Morales SE, Carvalho MC, Xavier M, Brandão ML. Effect of steroid injection to newborn rats on serotonin activity in frontal cortex and raphe. *Neuroreport* 24:597-599, 2003.
3. Gray JA. The psychology of fear and stress. Cambridge: Cambridge University Press, 1987.
4. Kaplan H, Sadock BJ. *Compêndio de Psiquiatria*. Porto Alegre: Editora Artes Medicas Sul Ltda., 1991.
5. Kelly DD. Sexual differentiation in the nervous system. Em: Kandel ER, Schwartz JH (eds). *Principles of neural science*. New York: Elsevier Science Publishing, 1991.

6. Kolb B, Whishaw IQ. Fundamentals of human neuropsychology. New York: WH. Freeman and Company, p. 383-410, 1990.
7. Murad F, Haynes RC. Estrogens and progestins. In: Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A (eds). The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 9ª edição, p. 1420-1447, 1996.
8. Morgan CT. Psicologia fisiológica. São Paulo: Editora Pedagógica Universitária — EDUSP, 1973.
9. Pinel JPJ. Hormones and sex. Em: Biopsychobiology. Boston: Allyn & Bacon, p. 347-384, 1993.
10. Ward I. The prenatal stress syndrome: current status. Psychoneuroendocrinology 9:3-11, 1984.
11. Weinstock M, Fride E, Hertzberg R. Prenatal stress effects on functional development of the offspring. Em: Boer GJ, Feenstra MGP, Mirmiran M, Swaab DI, Van Haaten F (eds). Progress in brain research. New York: Elsevier, Vol. 73, p. 319-330, 1988.
12. Williams CL, Stancel CM. Estrogens and progestins. Em: Hardman JG, Limbird LE (eds). Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 9ª edição, p. 1411-1441, 1996.
13. Wilson JD, Griffin JE. The use and misuse of androgens. Metabolism 29:1278-1295, 1980.
14. Wynne-Edwards VC. Population control in animals. Scientific American 21: 68-74, 1964.

CAPÍTULO V

COMPORTAMENTO ALIMENTAR



O pré-requisito básico para o metabolismo celular é o comportamento alimentar que se refere à aquisição pelo organismo da matéria-prima essencial e de fontes de energia do meio. O metabolismo é a base da sobrevivência dos organismos diferenciados. Como vimos no capítulo precedente o metabolismo necessita da integração humoral para coordenar as diversas funções fisiológicas e comportamentais de modo a prover a homeostase do meio interno.

Como requisito essencial para a sobrevivência da espécie, um animal deve obter alimento de seu meio em quantidade suficiente para seu gasto de energia. Pequenas variações são permitidas como, por exemplo, um indivíduo ficar sem uma refeição, sem maiores consequências. O estado fisiológico que leva um animal ou homem a procurar alimento é denominado fome. Alterações no processo de aquisição de alimento que vão além das flutuações aceitáveis no peso do indivíduo resultam em estados patológicos. A ingestão de alimentos, quando excessiva, provoca obesidade, e quando insuficiente determina raquitismo e morte.

No início do século passado predominava a teoria periferalista do comportamento alimentar, a qual considerava que a fome seria devida às sensações periféricas, especialmente às contrações do estômago. Assim, os defensores dessa idéia concluíram que a sensação consciente de fome provém da estimulação sensorial provocada por tais contrações. Uma pessoa sente-se saciada quando o estômago está distendido e as contrações cessam.

Com o passar dos anos foram surgindo evidências contrárias a esta idéia. Dentre elas destacam-se duas: 1) em animais vagotomizados (portanto, com desaferentação sensorial do trato alimentar), a injeção de insulina provoca um aumento da ingestão de alimentos; 2) mesmo homens ou animais com seus estômagos extirpados podem apresentar um consumo regular de alimentos. Estas evidências favoreceram a idéia de que o controle do comportamento alimentar pudesse ocorrer no SNC — a teoria centralista. Esta teoria está baseada em experimentos que demonstram que o hipotálamo exerce um claro controle sobre o comportamento alimentar. Dois núcleos desta complexa estrutura parecem participar ativamente na regulação do apetite em mamíferos: o hipotálamo ventromedial (HVM) e o hipotálamo lateral (HL), chamados de centro da saciedade e centro da fome, respectivamente.

A idéia de que estas regiões hipotalâmicas possam funcionar como núcleos de regulação da alimentação, embora conceitualmente atrativa, não está inteiramente consolidada atualmente. O cérebro não parece ser organizado em centros isolados que controlam funções específicas. Na realidade, funções individuais são exercidas por circuitos neurais distribuídos ao longo de várias estruturas cerebrais. Além disto, como será visto a seguir, ao lado de mecanismos centrais, processos periféricos também desempenham importante papel na regulação do comportamento alimentar.

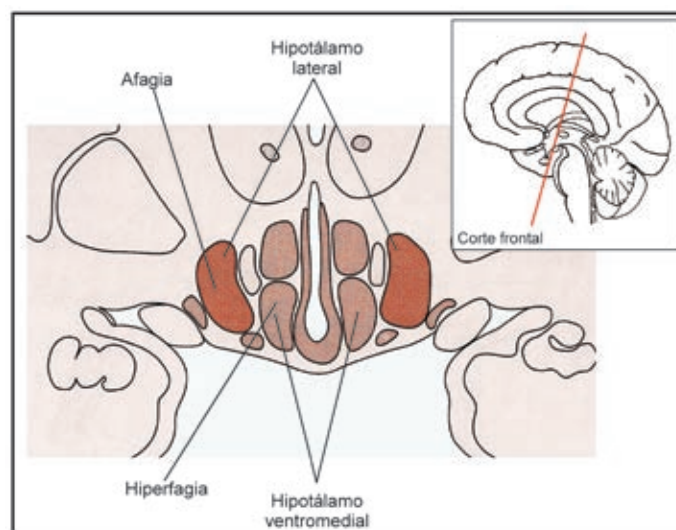


Fig. 5.1 -Núcleos hipotalâmicos destacando os núcleos ventromedial (HVM) e lateral (HL), principais envolvidos na regulação do comportamento alimentar. As lesões destas estruturas resultam nas alterações assinaladas na ingestão de alimentos. O esquema menor indica a altura do corte coronal do cérebro mostrado na figura principal.

5.1. REGULAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR

5.1.1. Hipotálamo

5.1.1.1. Centros de controle

O papel do hipotálamo na regulação do apetite se assemelha a um transdutor. Ele integra os múltiplos sinais sensoriais que dão conta do meio interno e mantém a homeostase do organismo através da ativação e desativação do comportamento de busca do alimento pelo animal.

Com base em experimentos usando lesões ou estimulação elétrica, o HVM tem sido denominado centro da saciedade, e o HL, centro da fome ou centro da alimentação (Fig. 5.1). A lesão do hipotálamo ventromedial provoca aumento na ingestão de alimentos e no peso corporal. Os dois principais sintomas da sín-

drome do HVM, provocada pela lesão, são a hiperfagia e a obesidade. A estimulação elétrica deste núcleo, ao contrário, causa saciedade, ou seja, inibe o comportamento alimentar. O inverso ocorre com o hipotálamo lateral. A lesão deste núcleo causa cessação da ingestão de alimentos (afagia) e de líquidos (adipsia) e, eventualmente, morte por inanição, a menos que os animais sejam submetidos a um esquema de alimentação e hidratação forçadas. Na fase pós-operatória inicial registra-se mesmo uma evidente rejeição aos alimentos. A estimulação elétrica desta área produz efeitos opostos aos da lesão: induz o comportamento alimentar e reações vegetativas a ele associadas, tais como aumento da pressão arterial, contrações intestinais, aumento da irrigação sanguínea do mesentério (favorecendo a captação de nutrientes do intestino) e a conseqüente diminuição da irrigação sanguínea dos músculos.

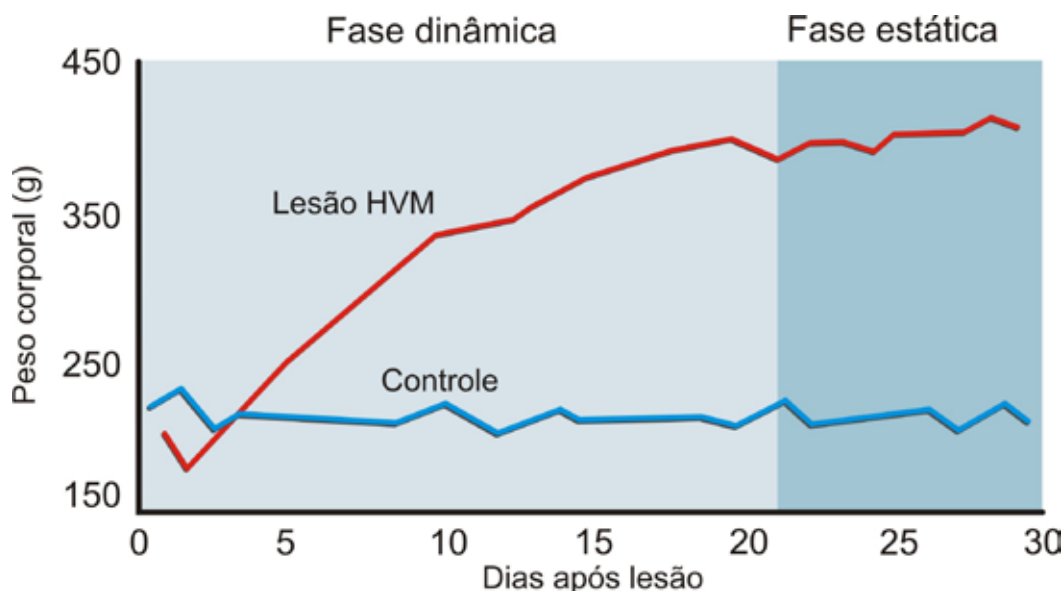


Fig. 5.2 - Fase dinâmica e estática da hiperfagia induzida por lesão do núcleo ventromedial (HVM) do hipotálamo de ratos. Após certo tempo da lesão hipotalâmica outros mecanismos neurais são recrutados para controlar a ingestão excessiva de alimentos.

Durante o processo de hiperfagia decorrente da lesão do HVM, distinguem-se duas fases. Na fase dinâmica (que dura até três semanas), os animais tornam-se comedores vorazes e ganham peso rapidamente. Na fase estática (acima de três semanas) há uma estabilização do consumo de alimentos e do peso corporal (Fig. 5.2). Estes resultados indicam que o comportamento alimentar é uma função orgânica complexa e que outros mecanismos regulado-

res, além da regulação por núcleos do hipotálamo, entram em cena no controle do comportamento alimentar.

5.1.1.2. Controle homeostático

Como vimos no Capítulo I, o hipotálamo desempenha um papel central na regulação da homeostase do meio interno através de ajustes neuroendócrinos e comportamentais. As condições internas que ati-

vamos comportamento voluntários são referidas como *estados motivacionais ou impulsos*. São esses estados motivacionais que induzem o indivíduo à ação. Assim, por exemplo, a regulação comportamental da temperatura corporal através de calafrios ou do “esfregar das mãos” pode ser compreendida como um “drive” associado à regulação da temperatura. Sexo, curiosidade, fome e sede também podem ser entendidos da mesma forma, uma vez que representam estados que geram impulsos que visam a atender as necessidades específicas do organismo. Vejamos como os mecanismos reguladores do hipotálamo agem de forma coordenada para manter a temperatura corporal dentro de determinados valores. Nessa estrutura, um sistema de controle é dotado de um ponto de equilíbrio (*set point*) o qual é comparado com a temperatura do organismo a cada instante. Quando essas temperaturas não coincidem é gerado um sinal de erro que, por sua vez, aciona os elementos controladores hipotalâmicos (endócrinos, comportamentais e autonômicos) que ajustam o sistema na direção desejada (Fig. 5.3). Este sistema pode ser comparado a um termostato que regula a temperatura de uma estufa ou um banho-maria.

Os elementos que controlam o peso corporal são menos compreendidos que os que regulam a tem-

peratura corporal, mas podem também ser avaliados em termos de um modelo hipotético similar de controle hipotalâmico, uma vez que um pequeno excesso ou déficit diário na ingestão calórica pode resultar em marcadas alterações no peso corporal após um certo período. Assim, o organismo deve fornecer sinais de *feedback* que controlem o seu apetite e o seu metabolismo constantemente. Se qualquer alteração ocorre no meio, o sistema também altera o ponto de equilíbrio para cima ou para baixo, de forma a considerar a nova variável.

O comportamento alimentar utiliza alguns sistemas de controle que não têm valores pré-estabelecidos fixos ou formais, mas o sistema funciona como se eles existissem. Imaginem um sistema de *feedback* negativo (retroalimentação) para a regulação da gordura no organismo. Aparentemente, quanto mais gordura é armazenada nas células adiposas, menor é a conversão de nutrientes em gordura. Isto ocorre porque os depósitos de gordura podem exercer, direta ou indiretamente, um controle inibitório através de mecanismos de *feedback* sobre o consumo de alimento de forma a manter o peso dentro de limites desejáveis para cada indivíduo. Entretanto, se a ingestão de alimentos aumenta, o sistema procurará um novo ponto de equilíbrio que estará, obviamente,

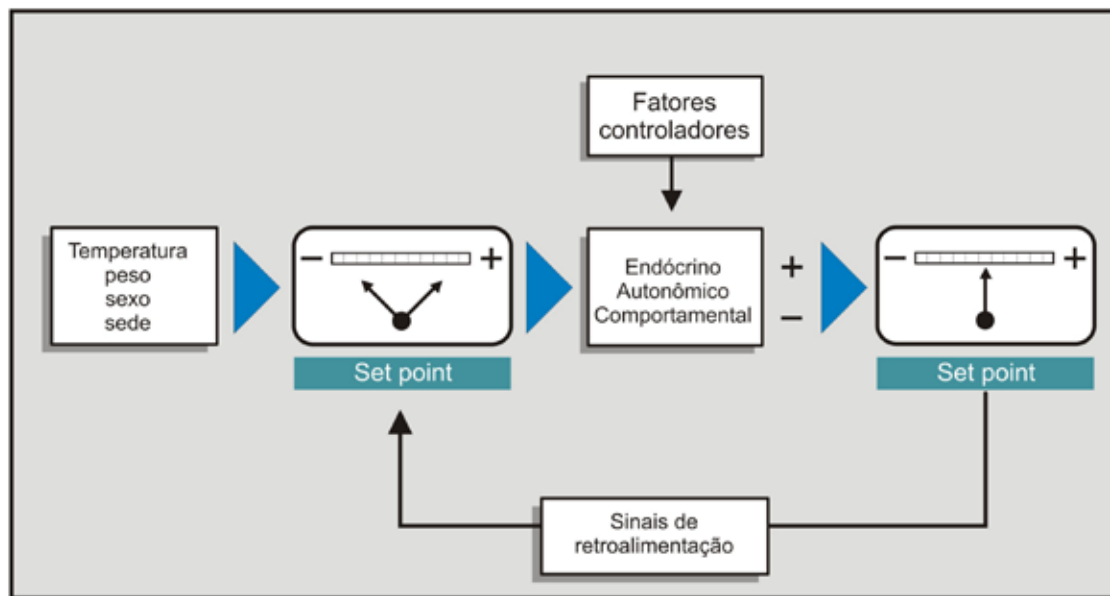


Fig. 5.3 - Modelo hipotético da regulação hipotalâmica do comportamento alimentar por processos homeostáticos. Valores desejáveis para variáveis fisiológicas são usados pelo organismo para ativar ou desativar comportamentos, controlar a temperatura, peso corporal, comportamento sexual etc. Quando a variável a ser controlada está abaixo ou acima do valor desejável (*set point*) um sinal de erro é gerado no hipotálamo. Este sinal aciona elementos controladores (comportamental, endócrino e autonômico) que ativam comportamentos e respostas fisiológicas apropriados ou desativam comportamentos ou respostas incompatíveis, ajustando, desta forma, o sistema. Ao lado disto, sinais de retroalimentação negativa (*feedback*) são emitidos, indicando os novos níveis de ajuste da variável até que novo sinal de erro seja gerado.

acima daquele previamente considerado adequado. Nesse novo ponto de equilíbrio, após o incremento na deposição de gordura, estes estoques enviam sinais de inibição retroativa no sentido de reduzir o comportamento alimentar. De qualquer forma, essa nova regulação determina que o peso do indivíduo situe-se em um patamar mais elevado do que aquele existente antes da alteração do apetite. Várias são as evidências de que este sistema fisiológico de retroalimentação pode desempenhar um papel importante na regulação do peso corporal.

A existência desses estados internos ou motivacionais é admitida com base no fato de que as características observáveis do meio externo não são suficientes para predizer todos os aspectos de comportamentos complexos como o alimentar. Ao contrário de reflexos simples, como a resposta pupilar por exemplo, em que as propriedades do estímulo servem como explicação para a resposta, os comportamentos complexos não são sempre correlacionados com as propriedades do estímulo externo. Por exemplo, pode acontecer que, mesmo após algum tempo ter passado desde a última refeição, um dado estímulo, que normalmente estimula o apetite, não determine o comportamento alimentar. Nesta situação, o estado motivacional da fome é inferido para explicar eventual falta de correlação entre determinados estímulos e o comportamento alimentar.

Somente agora estão começando a se definir os estados fisiológicos que melhor correspondem a determinado estado motivacional através de modelos hipotéticos de regulação. Tem sido possível abordar estes modelos de estados motivacionais à luz de interações entre estímulos internos e externos em algumas condições fisiológicas, mas não em outras. Assim, enquanto que esta abordagem aplica-se muito bem ao controle da temperatura corporal, os estímulos internos relevantes para fome, sede e sexo não têm sido fáceis de identificar até o momento. Esta dificuldade pode estar relacionada ao fato de que o aparente ponto de equilíbrio para estes estados motivacionais varia de indivíduo para indivíduo, ao contrário da temperatura corporal. Não há dúvida, entretanto, que para estes comportamentos, o conceito de impulso (*drive*) tem sido útil para que os modelos sejam checados constantemente à luz dos resultados que vão sendo conseguidos nos laboratórios, até que a necessidade de utilizar esses modelos para compreender estes estados fisiológicos seja substituída pelo verdadeiro conhecimento dos mecanismos que determinam estes comportamentos.

Vejamos, agora, outros fatores que atuam junto ao hipotálamo na regulação do apetite.

5.1.2. Fatores Motivacionais e Sensoriais

5.1.2.1. Fatores motivacionais

O controle exercido pelo hipotálamo lateral sobre o comportamento alimentar pode ser devido a fibras nigroestriatais dopaminérgicas de passagem pelo HL em direção ao estriado (núcleo da base). Assim, o comprometimento de fibras dopaminérgicas originárias da substância negra que trafegam por este núcleo pode ser a causa da afagia que resulta da lesão do HL. Se estas fibras são lesadas fora do hipotálamo, os animais também manifestam hiporreatividade e afagia, embora em menor grau que a verificada após lesão no seio do núcleo hipotalâmico lateral. Admite-se ainda que é a lesão da via dopaminérgica a principal responsável pela interrupção do comportamento alimentar, uma vez que a injeção de 6-OH-dopamina (uma neurotoxina específica para neurônios dopaminérgicos) reproduz os efeitos da lesão eletrolítica do HL.

A dopamina é o neurotransmissor do sistema de recompensa. Assim, é possível que a via dopaminérgica não seja apenas uma “via da alimentação”, mas parte de um sistema mais amplo que medeia a motivação. A perturbação deste sistema pode promover uma diminuição da atenção para o estímulo que normalmente motiva o animal. O papel da dopamina parece também estar relacionado a estímulos que normalmente têm valor de recompensa para o animal. Assim tem-se demonstrado que o pimozide (um antagonista de receptores de dopamina) reduz a resposta de pressão à barra para a obtenção de alimentos em ratos. Esta perda do valor reforçador do alimento é chamada de anedonia para distingui-la da anorexia, que é a falta de apetite com perda de peso decorrente de causas orgânicas. É sugerido que a redução da atividade de vias dopaminérgicas “retira o prazer da auto-estimulação do SNC, evita a euforia produzida pela anfetamina, bem como elimina o prazer de comer”.

5.1.2.2. Fatores sensoriais

A fome pura e simples não pode ser considerada uma explicação única para a hiperfagia dos animais com lesão do HVM. Se estes animais são colocados em uma situação na qual têm que acionar uma barra para obter alimento, eles não reagem com o mesmo empenho de animais normais. Respostas alteradas a estímulos sensoriais têm sido associadas a perturbações no comportamento alimentar observadas nestes animais. A secção dos nervos trigêmeos, que provoca a abolição dos impulsos sensoriais da face e da boca, também pode perturbar o comportamento alimentar. Da mesma forma, lesões do HL podem causar prejuízo às fibras do lemnisco tri-

geminal que se projetam no núcleo ventral postero-medial do tálamo e o déficit sensorial resultante pode contribuir para a afagia. Animais com estas lesões mostram uma grande redução nas respostas de orientação para estímulos sensoriais somáticos, olfatórios e visuais. Se a lesão é unilateral, os animais apresentam redução do comportamento alimentar em resposta ao alimento apresentado contralateralmente.

Outra particularidade apresentada pelos animais, cujo HVM foi lesado experimentalmente, diz respeito ao fato de que eles são hiper-reativos às propriedades atrativas dos alimentos. São exigentes (finicked), não comem alimentos adulterados e comem mais quando em ambientes novos. A ansiedade gerada nesta última condição pode ser um fator adicional que favorece a hiperfagia. De qualquer modo, estes efeitos são similares àqueles observados em animais intactos que se tornam obesos, que não sofreram, portanto, qualquer intervenção do experimentador, mas que apresentam algum déficit sensorial. Assim, admite-se que a responsividade sensorial alterada ao alimento, em animais com lesão do HVM, provavelmente pode ser a causa antes que a consequência da obesidade. Esta interpretação esti-

mula a investigação de distúrbios sensoriais em indivíduos com tendência à obesidade.

Se compararmos o comportamento de ratos com lesões no HVM com o de seres humanos obesos notaremos que há muitas similaridades. Os seres humanos obesos comem mais alimentos saborosos que os indivíduos normais e menos alimentos que não gostam, como o fazem os ratos com lesões hipotalâmicas. Há também paralelos flagrantes quanto à quantidade de alimentos ingerida. Os seres humanos obesos comem mais e fazem mais refeições diárias, embora apresentem menor disposição em procurar alimentos que os indivíduos normais. Uma hipótese formulada por Schachter para explicar estes fatos considera que os obesos (e os ratos com lesão do HVM) sofrem maior influência de estímulos externos como pistas fornecidas pela comida e estímulos afins que os indivíduos normais. Segundo esta idéia, a hiperfagia dos humanos obesos pode derivar, portanto, de uma alteração básica dos processos de aquisição de informações ou mesmo de percepção.

5.1.3. Controle Hormonal

Para manter o peso corporal relativamente constante, vários mecanismos fisiológicos, periféricos

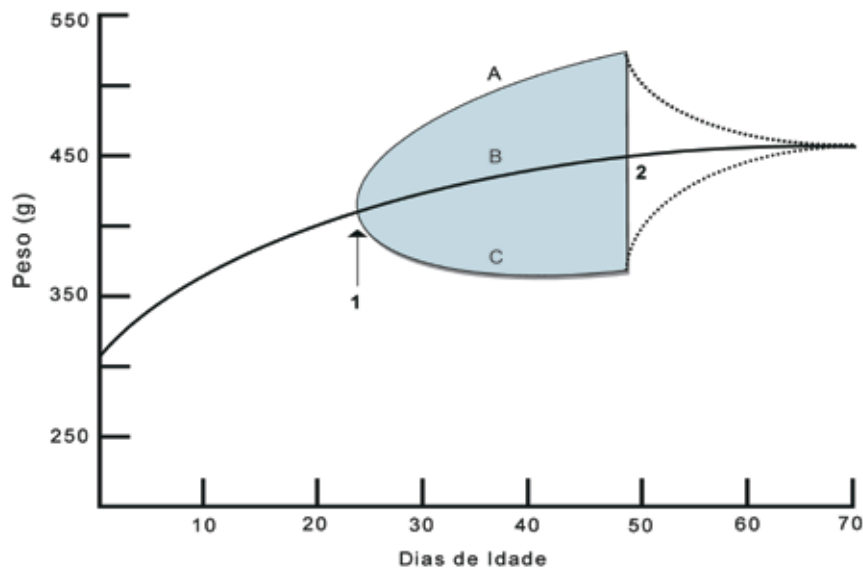


Fig. 5.4 - Curva de crescimento de ratos mantidos em dieta normal (curva B), ratos mantidos em regime de alimentação forçada (curva A) e ratos mantidos em privação controlada de alimentos (curva C). O número 1 sinaliza o ponto onde se iniciou a separação do lote de ratos em grupos experimentais, e 2 indica o ponto em que todos os animais voltaram a ser alimentados com dieta normal. Os animais com alimentação forçada perderam peso, e os animais privados de alimento ganharam peso até que os seus pesos médios retornassem ao controle.

e centrais atuam de maneira orquestrada. O peso corporal é mantido dentro de certos limites por vários anos através de sinais de feedback que controlam a ingestão de nutrientes. Este controle pode ser demonstrado experimentalmente em animais de laboratório, nos quais o peso corporal é alterado através da alimentação forçada ou pela privação de alimento (Fig. 5.4). Quando são novamente submetidos à dieta normal, estes animais ajustam seu comportamento alimentar de forma a manter o peso apropriado para sua idade. Diz-se que os animais, “defendem” seus pesos corporais contra perturbações no suprimento de nutrientes. É evidente que o ponto de equilíbrio varia de indivíduo para indivíduo e sofre influência de uma série de fatores como estresse, palatabilidade do alimento e exercício. Além desses fatores, como mostrado adiante, a ingestão de alimentos aparentemente também pode variar de acordo com a época do ano, a disponibilidade de comida no ambiente, a presença de predadores perto do local da alimentação, bem como com o custo de obtenção do alimento.

Vários mecanismos fisiológicos existem no organismo monitorando o comportamento alimentar. Dentre eles deve ser destacado o controle exercido por diversos hormônios, tais como a insulina, o glucagon, os esteróides sexuais e o hormônio do crescimento. Vamos nos ater aos dois primeiros por serem os que estão mais diretamente envolvidos com os

níveis plasmáticos de glicose, os principais indicadores fisiológicos do metabolismo celular.

5.1.3.1. Insulina e Glucagon: Os processos fisiológicos em curso durante o metabolismo celular são divididos em três fases: fase cefálica, fase absorptiva e a fase pós-absorptiva. A fase cefálica cobre o curto período entre a visão, o cheiro e o sabor do alimento até o início da absorção dos nutrientes na corrente sanguínea. Durante um ciclo alimentar a fase absorptiva cobre todo o período de aquisição de fontes de energia a partir da corrente sanguínea e a fase pós-absorptiva refere-se ao período entre o fim da fase de absorção e o início da próxima refeição.

Na fase absorptiva (parte superior da Fig. 5.5), a insulina facilita o armazenamento de nutrientes sob a forma de glicogênio no fígado, gordura no tecido adiposo e proteína no músculo. Na fase pós-absorptiva, o glucagon do pâncreas, a adrenalina na medula adrenal e o hormônio do crescimento (SH) na hipófise participam do processo de glicogenólise, fornecendo energia a partir dos nutrientes estocados. Assim, na fase absorptiva, os níveis de glicose estão aumentados no plasma e os animais sentem-se saciados. Se um novo ciclo alimentar não se iniciar o glucagon, a adrenalina e o SH começam a depletar (liberar dos estoques para utilização) as reservas de glicose. Na fase pós-absorptiva (parte inferior da Fig. 5.5), quando os níveis de glicose estão baixos, os

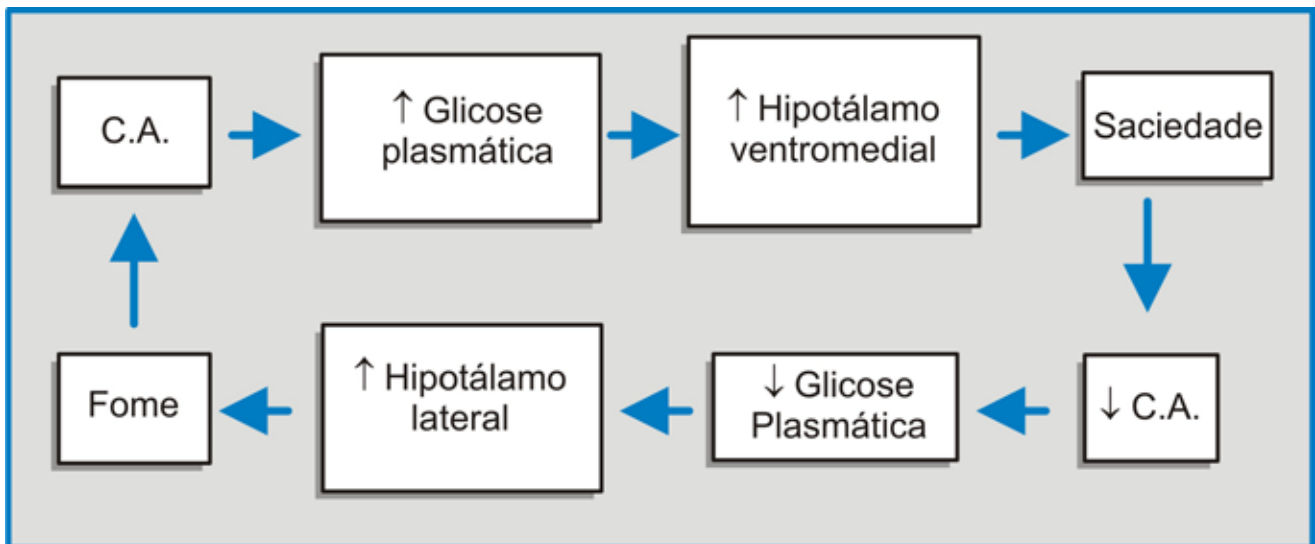


Fig. 5.5 - Regulação hormonal do comportamento alimentar. O aumento dos níveis de glicose sanguínea ativa os mecanismos da saciedade no HVM. A redução dos níveis de glicose plasmática promove a ativação do hipotálamo lateral que, como sabemos, estimula o comportamento alimentar. É provável que a partir de sinalizadores do HVM e HL ocorra redução e aumento, respectivamente, da liberação de insulina pelo pâncreas. CA = comportamento alimentar.

animais sentem-se famintos. Com base nestas evidências, admitiu-se a hipótese da existência no organismo de monitores sensíveis a variáveis ou indicadores fisiológicos (níveis plasmáticos de glicose, no caso) que sinalizam cada uma destas fases. Alguns experimentos sugerem que deve haver glicoreceptores no HVM que poderiam cumprir este papel. Neste caso, o comportamento alimentar resultaria em ativação destes glicoreceptores seguida de redução nos níveis de insulina. A redução do transporte da glicose para seus depósitos hepáticos promoveria saciedade. A conseqüente redução do comportamento alimentar ativa o hipotálamo lateral que, por sua vez, sinaliza a liberação de insulina pelo pâncreas. A queda resultante dos níveis de glicose é o sinal para reiniciar o comportamento alimentar. O contrário disso deve ocorrer com disfunção do HVM. Sem dúvida, lesões do hipotálamo afetam invariavelmente muitos destes sistemas hormonais de controle. Em animais com lesão do hipotálamo medial ocorre um grande aumento na liberação da insulina quando estes animais são expostos a nutrientes. Esta resposta pode explicar, em parte, a hiperfagia e o ganho de peso observados após lesão do HVM, desde que uma grande quantidade de insulina promove o comportamento alimentar e a conversão dos nutrientes em gordura.

5.1.3.2. Colecistocinina: Vários outros mecanismos hormonais atuam na regulação do comportamento alimentar. Tem-se sugerido que a colecistocinina (CCK) possa ser responsável pela saciedade. Este hormônio é liberado durante a passagem do quimo pelo intestino proximal quando os aminoácidos estão presentes no trato intestinal. A injeção sistêmica de CCK pode inibir o comportamento alimentar, independentemente da CCK que é liberada no intestino. Adiante, comentaremos mais a respeito do papel regulador da CCK sobre o apetite, na seção sobre a neuroquímica do comportamento alimentar.

5.1.4. Controle externo

Indivíduos obesos prestam pouca atenção aos sinalizadores fisiológicos internos (níveis endógenos de glicose, por exemplo) que indicam a necessidade ou não da procura do alimento. Ao invés disso, seu comportamento alimentar é ativado por sinalizadores externos como aspecto, odor e sabor dos alimentos. Em outras palavras, a fase cefálica está exacerbada nestes indivíduos. Uma demonstração elegante desta forma de controle foi feita por S. Schachter em um experimento em que o horário das refeições era manipulado em um grupo de indivíduos obesos e um grupo de indivíduos normais.

Para desviar a atenção dos reais objetivos do estudo, ambos os grupos eram informados que estavam sendo submetidos a um estudo sobre alterações de parâmetros cardiovasculares como função da personalidade. Metade de cada grupo submetia-se ao experimento em presença de um relógio que adiantava a hora (fast clock) e a outra metade em presença de um relógio que atrasava a hora (slow clock). Aos dois grupos eram distribuídos biscoitos. Os obesos comiam muito mais em função da hora da refeição indicada pelo relógio do experimento, enquanto que os normais davam pouca importância a esses relógios e comiam em função dos sinalizadores internos.

5.2. NEUROQUÍMICA

O comportamento alimentar é, sem dúvida, um processo multimediado. São inúmeras as evidências demonstrando a participação de neuropeptídeos, catecolaminas e mecanismos serotoninérgicos no controle do comportamento alimentar.

Entre os neuropeptídeos destacam-se a CCK e os peptídeos opióides endógenos, como a beta-endorfina e as encefalinas. A CCK, originalmente descrita como um hormônio gastrointestinal, está presente no cérebro em quantidades apreciáveis. Suas principais ações gastrointestinais incluem contração da vesícula biliar e indução da secreção de suco pancreático rico em enzimas. O principal estímulo para sua secreção é a presença de gorduras e aminoácidos no duodeno. Ao lado disso, a sua injeção intravenosa em animais de laboratório promove uma significativa redução do comportamento alimentar. Devido a suas ações gastrointestinais e sua localização no cérebro, preferencialmente no HVM, alguns autores têm considerado a CCK como um fator de saciação. Um papel oposto ao da CCK parece ser desempenhado pelos peptídeos opióides endógenos na modulação do apetite. Evidências obtidas por J. E. Morley sugerem que os opióides endógenos podem funcionar como estimulantes do HL determinando aumento da ingestão de alimento. Além disso, reforçam esta idéia dados mostrando que animais famintos apresentam um aumento da atividade opióide endógena, enquanto que a administração de naloxona, um antagonista com seletividade para receptores opióides, inibe o apetite.

Um papel integrativo das aminas biogênicas sobre o comportamento alimentar fica evidente na observação das conexões anatômicas de vias dopaminérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas com as regiões hipotalâmicas ligadas ao controle do comportamento alimentar (Fig. 5.6). O HL, como

Tabela 5.1 - Modulação neuroquímica do comportamento alimentar.

	HVM	HL
Noradrenalina	Agonistas α -adrenérgicos inibem (hiperfagia) e β -adrenérgicos estimulam (saciedade) este núcleo	Agonistas β -adrenérgicos inibem a atividade deste núcleo \rightarrow afagia
Dopamina	—	Neurotransmissor da via nigroestriatal que forma sinapses no HL em seu percurso para os núcleos da base. Estimula o comportamento alimentar
Serotonina	Estimulação de receptores 5-HT promove saciedade. Efeito anorexígeno da anfetamina e fenfluramina resulta da liberação de 5-HT	—
GABA	Inibe atividade neural \rightarrow hiperfagia	—
Peptídeos	CCK e leptina \rightarrow promovem a saciedade	Opióides endógenos estimulam o comportamento alimentar

Prováveis modo e local de ação de neurotransmissores e neuromoduladores no hipotálamo. HVM = hipotálamo ventromedial. HL = hipotálamo lateral (HL). GABA = ácido γ – aminobutírico. CCK = colecistocinina.

visto anteriormente, está claramente associado à via nigroestriatal dopaminérgica, e o HVM é densamente innervado por vias serotoninérgicas provenientes dos núcleos da rafe mesencefálica e por vias noradrenérgicas originárias do *locus coeruleus*.

É sabido que a dopamina exerce uma modulação sobre neurônios estriatonigrais gabaérgicos facilitando, desta forma, o comportamento de ingerir alimentos e, presumivelmente, outros comportamentos consumatórios. A lesão das vias dopaminérgicas leva a um déficit motor que tende a contribuir para a instalação da afagia, adipsia (redução da ingestão de água) e letargia geral. Este modelo encontra suporte no fato de que a estimulação de vias catecolaminérgicas induz comportamentos dirigidos a um fim. O animal come se algum alimento está presente, rói em presença de madeira e bebe em presença de água. Quando nenhum destes elementos está presente, o comportamento induzido é a locomoção.

O sistema alfa-adrenérgico está envolvido com a iniciação do comportamento alimentar, enquanto que a ativação do sistema beta-adrenérgico determina o término do mesmo. Drogas agonistas de receptores alfa-adrenérgicos induzem o comportamento de ingerir alimentos. Isto ocorre através da estimulação de mecanismos gabaérgicos que, por sua vez, exercem um controle inibitório sobre o HVM. Todos nós sabemos que entre os efeitos colaterais dos ansiolíticos benzodiazepínicos, que agem ativando os receptores GABA, figura o ganho de peso. Desta forma, o efeito final destas drogas asse-

melha-se aos efeitos produzidos pela lesão do HVM (hiperfagia).

Drogas agonistas de receptores beta-adrenérgicos, por outro lado, inibem a fome por produzirem inibição das células do hipotálamo lateral. O resultado assemelha-se, portanto, ao da lesão do HL, ou seja, afagia. O efeito anorexígeno da anfetamina parece ser devido à liberação de catecolaminas no hipotálamo lateral, onde elas atuam sobre os receptores beta, inibindo, portanto, a ingestão de alimentos. Mecanismos serotoninérgicos parecem também estar envolvidos nos efeitos de certos agentes que provocam saciedade ao promover aumento deste neurotransmissor no hipotálamo ventromedial. A anfetamina e a fenfluramina (uma anfetamina halogenada) podem atuar desta forma na produção de seus efeitos anorexígenos, uma vez que liberam serotonina no SNC. A leptina e a CCK são dois neuropeptídeos que funcionam de forma combinada como sinais inibitórios para a ingestão de alimentos. A leptina é secretada pelo tecido adiposo periférico e a CCK é secretada pelo duodeno em resposta à chegada de nutrientes. Estes dois neuropeptídeos são considerados sinalizadores para o cérebro do status das reservas corporais de energia. Ambos são detectados por receptores no HVM determinando uma redução do comportamento alimentar. A leptina e a colecistocinina têm sido considerados sinalizadores de curto e longo prazo, respectivamente, do comportamento alimentar. Um quadro geral da modulação neuroquímica do

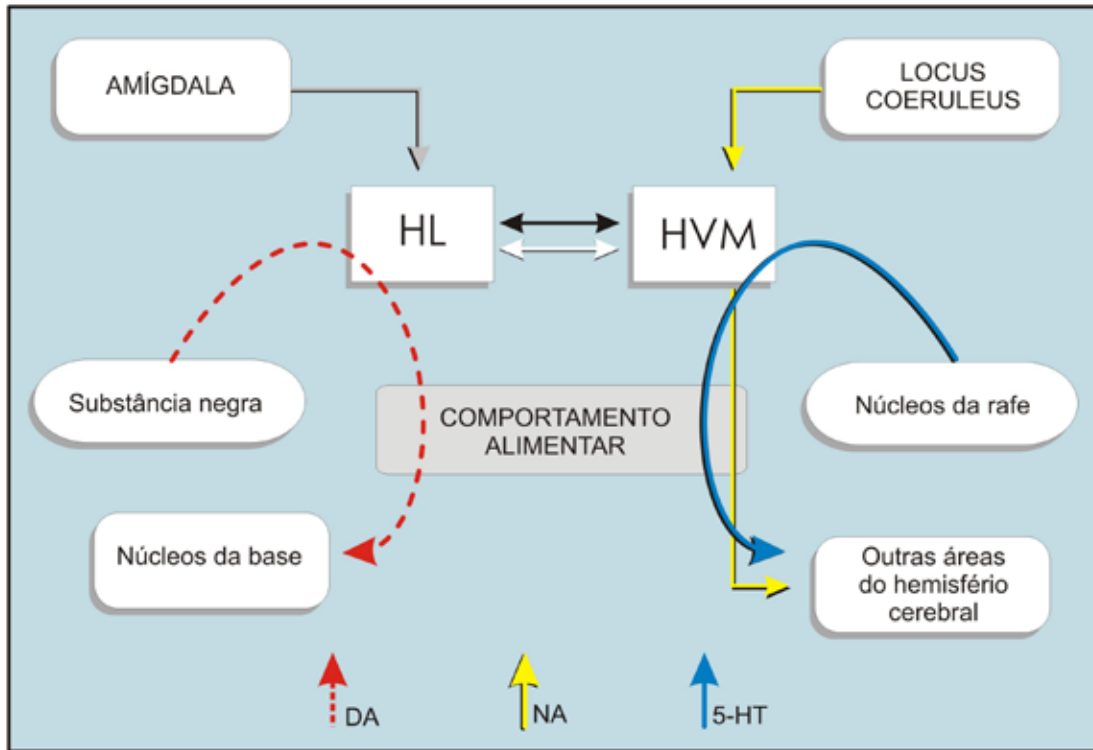


Fig. 5.6 - Vias anatómicas envolvidas no comportamento alimentar. Estão representados o trato serotoninérgico ascendente originado da rafe mesencefálica, o trato noradrenérgico originado do *locus coeruleus* e o trato dopaminérgico nigroestriatal originado da substância negra do mesencéfalo. A ligação entre o HVM e o HL parece ser bidirecional. A ativação de um inibe o outro.

comportamento alimentar é apresentado na Tabela 5.1.

Finalmente, é importante destacar o envolvimento da amígdala na regulação do comportamento alimentar, já que animais com lesão desta estrutura apresentam a chamada síndrome de Klüver-Bucy, um distúrbio neurológico discutido no Capítulo VII. Esta síndrome se caracteriza por placidez, hipersexualidade, agnosia visual, necessidade de examinar todos os objetos com a boca e hiperfagia. A forma como a amígdala participa deste controle é ainda controversa (Fig. 5.6).

5.3. A OBTENÇÃO DO ALIMENTO NO MEIO AMBIENTE

A concepção teórica permeando as descrições feitas até agora supõe que a ingestão ocorre em resposta a alguma deficiência e termina em função da repleção do organismo, isto é, que a homeostase está sendo mantida. Essa abordagem busca encontrar os mecanismos subjacentes aos estados fisiológicos em curso no organismo e, por essa razão, tem estudado a ingestão por períodos de tempo relativamente curtos. Implícita nesse paradigma de

depleção-repleção está a suposição de que o jejum e a alimentação são condições necessárias e suficientes para modular os comportamentos de busca e consumo de nutrientes.

No entanto, observação de animais em seu próprio ambiente ou em paradigmas de economia fechada (aonde toda a alimentação vem da situação experimental) mostra que os animais geralmente iniciam episódios alimentares com frequência, tamanho e padrões que são característicos de sua espécie e que resultam na manutenção de um consumo constante ou regulado de calorias. Na verdade, é fascinante a maneira pela qual o organismo varia seu consumo para manter de modo preciso o peso e a composição corporal, mesmo sob condições distantes daquelas consideradas ideais ou fisiológicas.

5.3.1. Antecipação de Necessidades Futuras

Uma importante característica do comportamento alimentar é a antecipação de futuros requisitos nutricionais. (O termo antecipação é usado no sentido de estar preparado e não no sentido de intencionalidade). As espécies cujas fontes de comida flutuam regularmente (por exemplo, diariamente, sazonalmente, anualmente, etc) parecem se ali-

mentar em antecipação a essas flutuações. Assim fazem as aves estritamente diurnas para lidar com o jejum noturno obrigatório, acumulando comida no papo. Também os pássaros que não emigram das regiões de invernos muito frios aumentam o consumo de alimento e rapidamente acumulam tecido adiposo durante o dia para uso durante as noites frias. Nas regiões boreais, os animais comem muito para acumular a gordura que será utilizada durante o longo inverno.

Situação parecida vivem os animais que dependem de fontes de comida muito esparsas, bastante imprevisíveis ou de custo muito caro. É o caso dos carnívoros, cujo encontro com a presa é imprevisí-

vel e dos animais de deserto, que precisam viajar muito para encontrar comida. Essas espécies precisam iniciar e terminar os episódios alimentares tanto em função de seu estado fisiológico vigente quanto em antecipação à imprevisibilidade de suas fontes de comida. Por isso, tendem a ingerir muito quando conseguem alguma fonte de alimentação. Novamente, a quantidade de alimento ingerido pode não ser diretamente proporcional à falta interna de nutrientes. Em todos esses casos, seja decorrente de flutuações regulares ou da disponibilidade ocasional das fontes de alimentos no meio, o aumento do consumo não é causado por privação de nutrientes

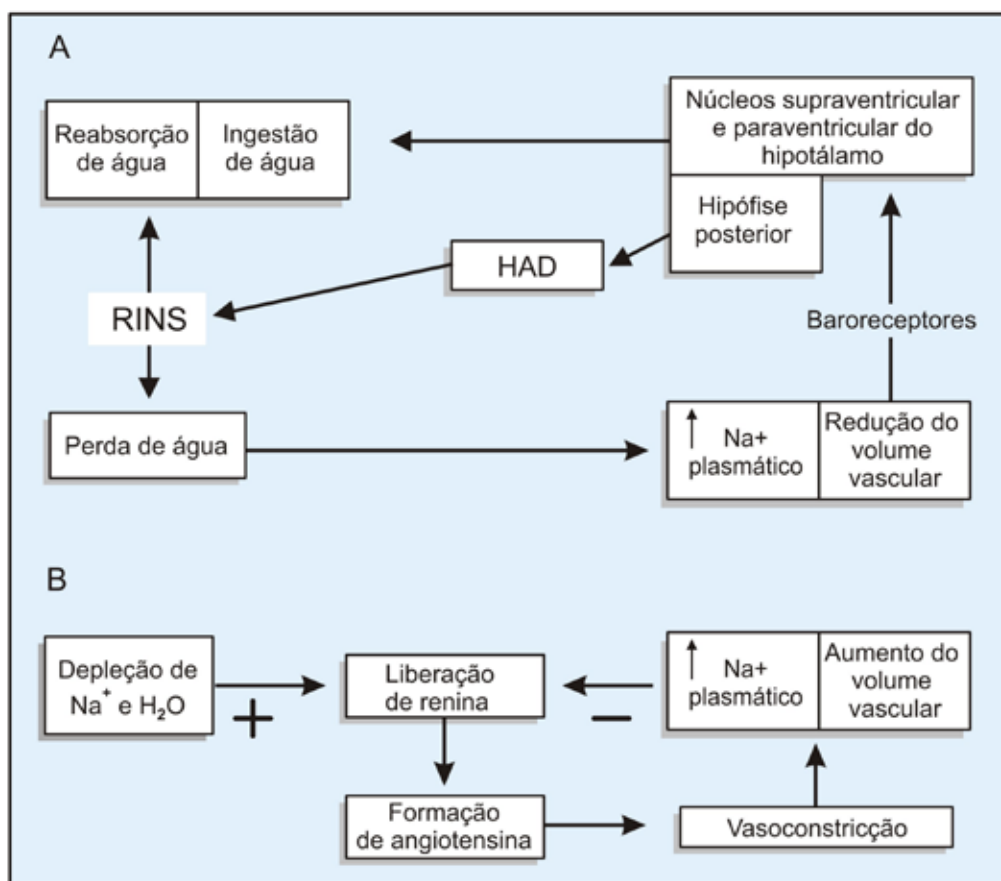


Fig. 5.7 - Regulação da osmolaridade plasmática e do volume vascular. **A** — O aumento do Na⁺ plasmático aumenta a atividade de barorreceptores no átrio e paredes de grandes vasos como também de osmorreceptores no hipotálamo (núcleos supra e paraventricular e paraventricular). Da ativação dos osmorreceptores resulta a secreção de hormônio antidiurético (HAD) pela hipófise posterior para a circulação sanguínea. Nos rins, o HAD atua nos tubos coletores, promovendo a reabsorção de água para a corrente sanguínea. No caso de redução da osmolaridade plasmática ocorre o processo inverso; redução de HAD no plasma e redução do volume vascular. **B** — Um modelo esquemático do papel homeostático do sistema renina-angiotensina. A depleção de Na⁺ ou a redução do volume do sangue estimula o sistema renina-angiotensina. Por outro lado, o aumento da concentração plasmática de Na⁺ ou o aumento da volemia inibe o sistema renina-angiotensina. Mais detalhes no texto.

no organismo, mas por antecipação de necessidades futuras.

5.3.2. Custo do Acesso à Comida

Nas situações relatadas acima está em jogo o preço que é pago para obter a comida. Esta variável, embora seja passível de ser observada na natureza, é melhor estudada em laboratório. Quando o acesso à comida é de baixo custo, os animais comem pouco e frequentemente. Quando o acesso exige um alto custo, ingerem volumes muito grandes, frequentemente em um único episódio alimentar. É o comportamento exibido por algumas pessoas em churrascarias do tipo rodízio. Nesse caso, ocorre uma variação do volume de comida quase totalmente desvinculada de ajustes homeostáticos, mas obedecendo ao custo de acesso à refeição. Ratos confrontados à situação de alto custo de obtenção de alimento mantêm perfeitamente o peso corporal às expensas de necessitarem realizar uma única refeição a cada 48 horas, podendo ingerir, às vezes, o correspondente a 20% de seu peso corporal. Os grandes felinos, após terem abatido uma presa, também se empanturram muito além de suas necessidades fisiológicas, numa resposta comportamental muito parecida com a do rato. Se for dada a escolha, os animais invariavelmente mantêm uma espécie de comportamento balanceado entre a comida mais barata e a de melhor qualidade.

Os animais fazem refeições menos volumosas e mais frequentes se o custo da comida é baixo. Quando, por outro lado, a relação custo/benefício é quebrada, a margem de operações do organismo fica comprometida. Se o esforço requerido é alto, a modificação comportamental não compensa o aumento do custo e o peso corporal cai. As aves que dependem, mais que os outros animais, da relação custo-benefício para manterem seu peso em uma faixa que favoreça o vôo, não engordam como os animais de vida terrestre. Por outro lado, diferentemente dos demais animais, os fatores psicológicos desempenham um papel determinante na luta do homem em manter o seu peso ideal.

Resumindo essa abordagem mais etológica, um animal é capaz de detectar a estrutura de seu ambiente e seu comportamento alimentar tenderá a minimizar o custo e maximizar a ingestão alimentar, numa aparente antecipação, tanto de seus próprios requisitos nutricionais quanto das condições ambientais. Isso implica a existência de um sistema que controla quando, onde e de que fonte um animal vai se alimentar. No entanto, pouco ou nada se sabe sobre o substrato neurofisiológico que medeia esses ajustes complexos. É óbvio que os mecanis-

mos subjacentes a tal processo teriam que incluir aqueles responsáveis pelos ajustes de curto prazo já descritos no início do capítulo.

5.4. SEDE

A perda de água pelo organismo leva à sede e, por conseguinte, a ingestão de líquidos, que é regulada principalmente por duas variáveis fisiológicas: a osmolaridade plasmática e o volume vascular. Alterações nestes parâmetros resultam em uma série de ajustes fisiológicos que ocorrem em sucessão no organismo para restabelecer o equilíbrio hidroeletrólítico. A perda de água ativa circuitos hipotalâmicos que induzem o comportamento de beber e os ajustes hemodinâmicos necessários para reter água através da redução da formação de urina. A depleção de líquidos leva a um aumento na concentração de Na^+ no plasma (hiperosmolaridade) que ativa receptores (osmorreceptores) nos núcleos supra-ventricular e paraventricular do hipotálamo. A despolarização destas células promove a liberação de hormônio antidiurético (HAD) para a hipófise posterior (também chamada de hipófise neurogênica) e daí para a circulação sanguínea. O HAD age nos túbulos coletores dos rins, onde aumenta a permeabilidade de suas células à água promovendo, assim, a reabsorção de líquidos para a corrente sanguínea. Um segundo estímulo importante para a liberação de HAD pela hipófise posterior provém da redução do volume vascular. Os receptores que medeiam esta forma de regulação da ingestão de líquidos incluem os barorreceptores do átrio esquerdo, das veias pulmonares e dos seios carotídeos e aórticos (Fig. 5.7A). A redução do volume vascular estimula estes receptores que, por sua vez, enviam impulsos ao hipotálamo através dos nervos vago e glossofaríngeo. Como resultado disso ocorre a liberação de HAD ao mesmo tempo em que é induzida a ingestão de líquidos. Várias evidências indicam a existência de uma inter-relação funcional entre os centros neurais que regulam a sede e a secreção de HAD. Esta relação é direta, dado que a sede promove a liberação de HAD da hipófise posterior e a ingestão de líquidos a suprime.

Outro mecanismo que é acionado para a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico é a produção de angiotensina, um octapeptídeo formado no plasma e que também está presente no cérebro. A sua administração em pequenas quantidades a animais, por via intravenosa ou diretamente no terceiro ventrículo, tem efeito dipsogênico, isto é, induz sede e leva à ingestão de água. O processo de formação de angiotensina ocorre a partir dos rins, no

chamado aparelho justaglomerular. Este aparelho é constituído pelas células justaglomerulares que estão situadas nas paredes das arteríolas aferentes dos glomérulos renais, as quais detectam alterações do volume plasmático, e por uma região dos túbulos distais denominada mácula densa, cujas células monitoram as alterações na concentração de sódio do fluido tubular. A redução do volume plasmático ou a depleção de sódio induz as células justaglomerulares (localizadas nas paredes das arteríolas aferentes na altura de sua entrada nos glomérulos renais) a secretar uma enzima denominada renina (Fig. 5.7B). A renina liberada na circulação promove a clivagem de um precursor inativo, o angiotensinogênio (uma glicoproteína plasmática), em angiotensina I (um decapeptídeo). A angiotensina I sofre a ação de uma outra enzima, uma carboxipeptidase presente nas células endoteliais vasculares, resultando na formação de angiotensina II. Fatores que levam a um aumento do volume sanguíneo, como a ingestão excessiva de líquidos causam, por outro lado, efeitos opostos, isto é, inibem o sistema renina-angiotensina. Nesta última condição, o resultado é o aumento do fluido glomerular e da produção de urina.

Além dos mecanismos renais, também barorreceptores e receptores de volume participam na formação de angiotensina. Estes receptores informam o hipotálamo sobre as alterações hemodinâmicas. O controle hipotalâmico sobre a formação de renina se dá através do sistema nervoso simpático que inerva o aparelho justaglomerular dos rins. A ativação do sistema simpático também leva à produção de aldosterona pelo córtex adrenal, que atua promovendo a retenção de sódio.

Uma possibilidade que emerge de estudos recentes é que a angiotensina possa mediar a liberação de HAD, seja através de suas moléculas normalmente presentes nos mesmos sítios hipotalâmicos onde se encontra o HAD, seja através das moléculas que são formadas pelos rins e que atingem, secundariamente, o SNC.

5.5. DISTÚRBIOS ALIMENTARES

A seguir, comentaremos três perturbações importantes do comportamento alimentar; a obesidade, a bulimia e a anorexia nervosa, envolvendo os mecanismos de controle do peso descritos neste capítulo.

5.5.1. Obesidade

A obesidade é uma condição caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura. Uma maneira genérica para se estimar o excesso de peso utiliza como referência o peso corporal que ultrapassa em 10% o peso padrão estabelecido nas tabelas habituais que estabelecem valores desejáveis para a relação peso-altura.

Existe uma predisposição familiar genética à obesidade, bem como fatores de desenvolvimento que são observados na obesidade infantil. Acredita-se que, na obesidade infantil, o aumento no número de adipócitos (obesidade hiperplástica) seja o principal fator predisponente à obesidade adulta. Quando a obesidade ocorre pela primeira vez na idade adulta, ela é antes decorrente da obesidade hipertrófica (aumento no tamanho dos adipócitos) do que propriamente do aumento no número de células adiposas. A limitação da atividade física imposta pela obesidade é um fator que tende a agravar ainda mais esta condição.

Entre os fatores etiológicos da obesidade relacionam-se os fatores psicológicos como sendo a principal causa. Entre as causas psicodinâmicas sugeridas encontram-se a fixação oral, a regressão oral e a supervalorização da comida. Além disso existe, frequentemente, uma história passada de depreciação da imagem corporal e insuficiente condicionamento do controle do apetite.

A obesidade deve ser controlada através da limitação dietética e pela redução das calorias associadas aos alimentos. Apoio emocional e modificação do comportamento são úteis na ansiedade e depressão que frequentemente acompanham a alimentação excessiva. A cirurgia de redução gástrica e técnicas similares são de valor limitado.

5.5.2. Bulimia

Trata-se de um distúrbio caracterizado por comportamento alimentar excessivo, compulsivo e episódico. O desconforto físico, como dor abdominal ou sensação de náusea, encerra o episódio bulímico que é seguido por depressão e pensamentos autodepreciativos. Exercícios físicos, indução do vômito, uso regular de laxantes e diuréticos refletem a preocupação do paciente com a forma e peso corporais.

A bulimia geralmente ocorre na adolescência e início da idade adulta, e acomete principalmente pessoas do sexo feminino. Entre os fatores etiológicos relaciona-se a ansiedade associada com o término de uma fase na vida do indivíduo ou o início

de uma nova atividade, como término dos estudos e início do emprego. Alguns pacientes quando não conseguem voluntariamente controlar a ingestão de alimentos, sem que ninguém saiba se fartam de comida, para logo em seguida induzirem o vômito. O tratamento da bulimia consiste de psicoterapia associada a técnicas de modificação comportamental e farmacoterapia. A boa resposta de pacientes com esta condição aos antidepressivos tricíclicos, como a imipramina, sugere uma relação da bulimia com a depressão. A bulimia pode seguir a anorexia nervosa, cujo curso e prognóstico são mais graves.

5.5.3. Anorexia Nervosa

Esta condição caracteriza-se por um comportamento dirigido à perda de peso, padrões peculiares de manuseio de alimentos, medo intenso da obesidade e perturbação da imagem corporal. Os anoréxicos cumprem dietas incessantes e abusam de diuréticos e laxantes. Para o diagnóstico de anorexia nervosa é necessária uma redução de 15% do peso original, e não pode existir qualquer doença física intercorrente. Em geral, os pacientes manifestam um comportamento incomum com relação à comida (corram a carne em pedaços bem pequenos, gostam de preparar refeições elaboradas para os outros, tentam se livrar dos alimentos guardando-os em guardanapos ou escondendo-os nos bolsos). Sua prevalência é maior em indivíduos de classes socioeconômicas mais elevadas e é uma das poucas doenças psiquiátricas que pode ter um curso progressivo até a morte. Acentuada queda do interesse sexual, comportamento obsessivo-compulsivo, ansiedade e depressão frequentemente acompanham a anorexia nervosa. Quando a perda de peso se agrava e o faz procurar o clínico, o anoréxico frequentemente já apresenta outros problemas orgânicos sobrepostos, como distúrbios cardiovasculares, alterações hidroeletrólíticas, metabólicas e amenorréia em mulheres.

Acredita-se que o estresse seja o principal fator desencadeante da anorexia. Um estudo de casos de anorexia relatou que subjacente ao estresse que precipitou a anorexia, na maioria dos pacientes estava o medo de um fracasso na vida profissional, baixo desempenho escolar e perfeccionismo. A resistência ao tratamento manifestada pelos pacientes anoréxicos ocorre, na maioria das vezes, porque o paciente não admite estar acometido desta condição. O tratamento inicial é hospitalar e consiste na restauração do estado nutricional do paciente, uma vez que este desequilíbrio pode levar ao óbito. A seguir, deve ser instituída a terapia familiar e o condicionamento comportamental, com repouso asso-

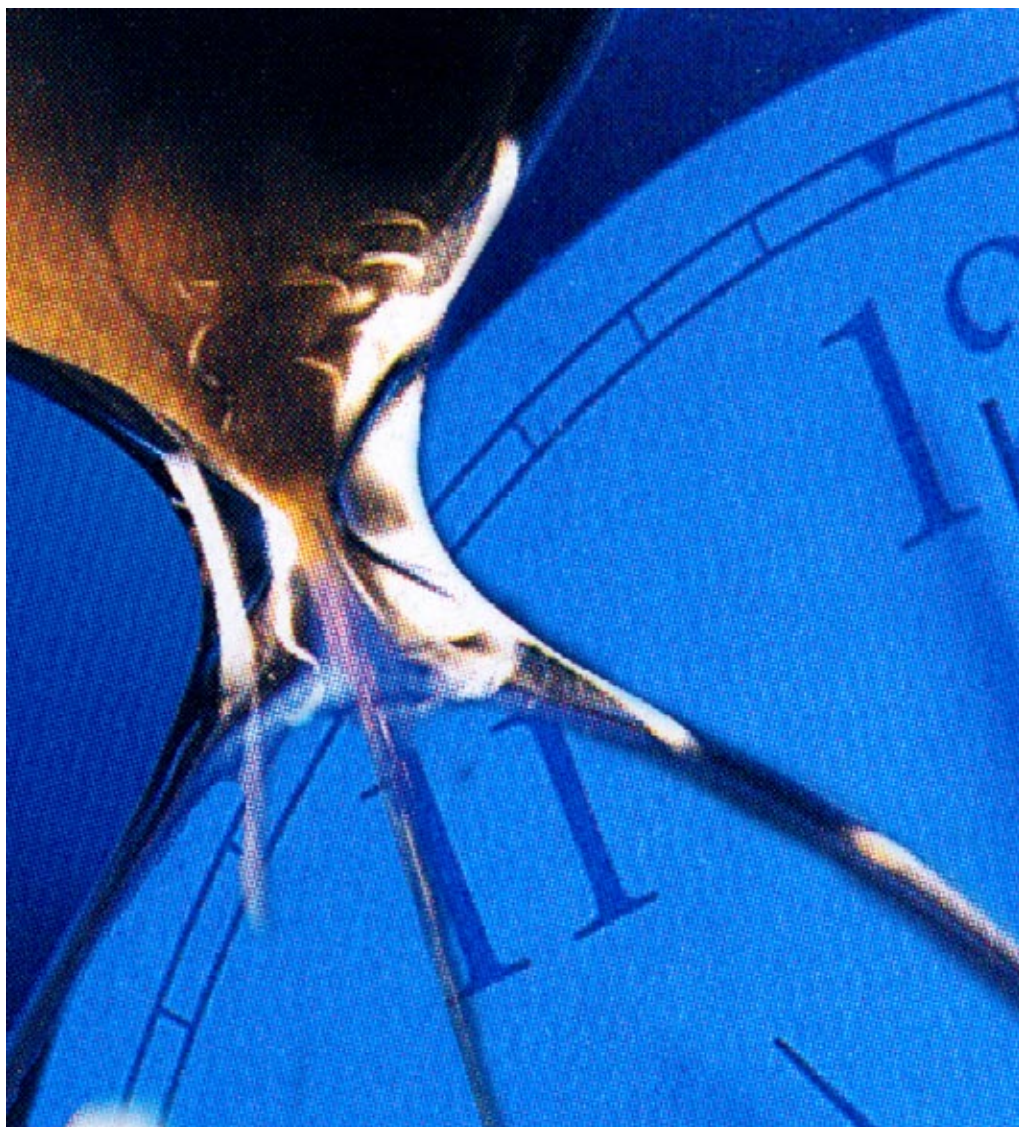
ciado à liberação de recompensas à medida que o paciente coopera e ganha peso.

5.6. BIBLIOGRAFIA

- Brown TS, Wallace PM. Physiological psychology. New York: Academic Press, 1980.
- Collier G, Johnson DF. The time window of feeding. *Physiology and Behavior* 48:771-777, 1990.
- Jackson EK, Garrison JC. Renin and angiotensin. Em: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (Eds.). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 9ª edição, p. 733-758, 1996.
- Keesey RE, Boyle PC, Kemnitz JW, Mitchel JS. The role of the lateral hypothalamus in determining the body weight set point. Novin D, Wyrwicka W, Bay GA (Eds.). Em: *Hunger: basic mechanisms and clinical implications*. New York, Raven Press, p. 243-255, 1976.
- Kanoski SE, Walls EK, Davidsaon TL. Interoceptive "satiety" signals produced by leptin and CCK. *Peptides*. 28:988-1002, 2007.
- Kupfermann I, Kandel ER, Iversen S. Motivational and addictive states. Em: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Eds.). *Principles of neural sciences*. New York: Mc Graw-Hill, p. 998-1013, 2000.
- Morley JE. The neuroendocrine control of appetite: the role of the endogenous opiates cholecystokinin, TRH, gamma-amino-butyric-acid and the diazepam receptor. *Life Sciences* 27:355-368, 1980.
- Pinel JPJ. The biopsychology of eating and drinking. Em: JPJ Pinel (Ed.). *Psychobiology*. Needham Heights (EUA), Simon & Schuster Inc., p. 299-346, 1992.
- Schachter S. Some extraordinary facts about obese humans and rats. *American Psychology* 26: 129-144, 1971.
- Schmidt RF. *Neurofisiologia*. São Paulo: E.P.U. - Springer - EDUSP, 1972.
- Stellar JR, Stellar E. *The neurobiology of motivation and reward*. New York: Springer Verlag, 1985.
- Wise RA. The neurobiology of craving for the understanding and treatment of addiction. *Journal of Abnormal Psychology* 97:118-132, 1988.

CAPÍTULO VI

APRENDIZAGEM E MEMÓRIA



Os três fatores básicos no estabelecimento da aprendizagem e memória são a aquisição, o armazenamento ou retenção e a evocação de informações. Estes processos, em conjunto, conferem ao indivíduo os requisitos mínimos para sua adaptação ao meio em que vive.

Um dos mais intrigantes problemas da Psicobiologia da atualidade continua sendo a investigação da base neural dos traços de memória ou engramas, como os denominou Karl Lashley, nos anos 50. Lashley dedicou toda sua vida de pesquisador à investigação dos sítios no SNC onde estariam localizados os engramas, através de experimentos em que removia determinadas áreas do neocórtex na tentativa de impedir a comunicação transcortical entre as regiões sensoriais e motoras do córtex. Uma descrição dos resultados de suas pesquisas frequentemente encontrada na literatura reflete bem as dificuldades surgidas nestes estudos: “Não é possível demonstrar a localização isolada de qualquer vestígio de memória em nenhuma parte do sistema nervoso. Determinadas regiões podem ser essenciais para a aprendizagem ou para a retenção de uma atividade específica, mas o engrama está representado por toda parte”. Um indicativo do desenvolvimento deste campo de pesquisa, a partir desta data, aparece nos trabalhos publicados por W. B. Scoville, três anos mais tarde (1953). Este pesquisador, realizando neurocirurgias que consistiam na remoção bilateral do hipocampo, observou que os pacientes tornavam-se amnésicos a todos os acontecimentos que se seguiam à cirurgia. Este procedimento interferia com os processos de armazenamento e evocação sem afetar a aquisição da memória. Tal estudo revolucionou as pesquisas da época, deslocando a ênfase dos estudos de localização dos traços de memória para a investigação dos processos responsáveis pelo armazenamento da mesma; além, é óbvio, de chamar a atenção para o envolvimento do hipocampo nestes processos.

Um caso clássico na literatura é a descrição da perda de memória relatado por Scoville e Milner (1957) de um paciente de 27 anos de idade que ficou conhecido como H. M. Este paciente era portador de uma epilepsia intratável do lobo temporal decorrente de um acidente cerebral após ter sido atropelado por uma bicicleta aos 9 anos de idade. Em razão das crises epiléticas severas e frequentes com incapacitação para o trabalho ele foi submetido a uma cirurgia que removeu bilateralmente o hipocampo, a amígdala e partes da área de associação do córtex temporal. A cirurgia melhorou consideravelmente

seu quadro epilético, mas o deixou com graves distúrbios de memória. Chamou a atenção destes pesquisadores que o seu déficit de memória era bastante específico: apresentava boa capacidade de memória para eventos ocorridos antes da cirurgia e era capaz de reter informações por segundos e minutos, mas não armazenava informações acerca de pessoas, lugares ou objetos por mais de um minuto. O mais grave problema de H. M. era a incapacidade de transferir informações para os sistemas de armazenamento duradouro de memória. Mais tarde verificou-se que H. M. e outros pacientes com lesões similares no lobo temporal medial são capazes de aprender certos tipos de informações, como tarefas motoras e perceptuais, e reter estas informações por algum tempo. São também capazes de responder com habituação ou sensibilização a estímulos novos e passíveis de condicionamento operante e Pavloviano, mas são incapazes de transferir informações novas para os bancos de memória, tais como localização espacial, reconhecimento de faces e guardar números de telefone. Esta dificuldade estava associada principalmente às lesões do hipocampo.

Atualmente, com o desenvolvimento das pesquisas neste campo, a hipótese de Lashley ainda continua sendo considerada e aceita com as modificações e atualizações por que passam todas as teorias, influenciadas que são pelo desenvolvimento das pesquisas e pelo curso da ciência. Sem dúvida, hoje, admite-se que a aprendizagem e memória recrutam processos neurais em múltiplas regiões do cérebro, mas que certas estruturas estão mais envolvidas que outras. Os sítios cerebrais que são ativados dependem, sobremaneira, do que efetivamente está sendo aprendido. Assim, é natural que o córtex occipital seja mais ativado durante a aprendizagem visual, o hipocampo em tarefas que requerem o uso de mapas espaciais, o cerebelo em tarefas que exigem habilidade motora, a amígdala no medo condicionado e o córtex do cíngulo nas experiências com colorido emocional.

Definir aprendizagem e memória não é tarefa fácil dado que, em geral, estes processos são inferidos a partir de alterações comportamentais antes que medidos diretamente. Uma das definições correntes indica que a aprendizagem corresponde à aquisição de novos conhecimentos do meio e, como resultado desta experiência, ocorre a modificação do comportamento, enquanto que a memória é a retenção deste conhecimento. A rapidez da ativação dos processos neurais envolvidos na aquisição de informações, bem como a eficiência dos mecanismos subjacentes aos processos de armazenamento e recuperação das

mesmas, pode ser a representação no cérebro do que denominamos inteligência. De maneira geral, os mecanismos cerebrais da memória e aprendizagem estão também associados aos processos neurais responsáveis pela atenção, percepção, motivação, pensamento e outros processos neuropsicológicos, de forma que perturbações em qualquer um deles tendem a afetar, indiretamente, a aprendizagem e a memória.

Em vista da dificuldade em se definir o que vem a ser aprendizagem tem-se optado por um termo mais geral que é a *plasticidade cerebral* que se refere a alterações funcionais e estruturais nas sinapses (zonas ativas de contato) como resultado de processos adaptativos do organismo ao meio. Estas modificações, como veremos a seguir, promovem alterações na eficiência sináptica e podem aumentar ou diminuir a transmissão de impulsos com a conseqüente modulação do comportamento. Neste caso, a preocupação dos estudiosos desta área está dirigida a todas as formas de plasticidade do sistema nervoso antes que com um modelo particular e específico de aprendizagem e memória.

6.1. CLASSIFICAÇÃO DOS PROCESSOS DE APRENDIZAGEM

A classificação dos processos de aprendizagem guarda íntima relação com os procedimentos experimentais de laboratório, conhecidos como condicionamento clássico, condicionamento operante, habituação e sensibilização. Uma abordagem genérica sobre estes tipos de aprendizagem será aqui feita apenas para servir de base para a compreensão dos tópicos subsequentes. Uma análise mais aprofundada é facilmente encontrada na literatura (Squire e Kandel 2003).

A história dos estudos com condicionamento clássico começou com Ivan Pavlov, fisiologista russo, prêmio Nobel em 1904. A partir de seus estudos pioneiros, hoje sabemos que a base do condicionamento clássico é a associação entre estímulos. Reconhecemos alimentos pela visão ou pelo olfato (estímulo condicionado) porque já passamos pela experiência prévia de experimentá-los, ao mesmo tempo que o olhávamos ou sentíamos seu cheiro (condicionamento).

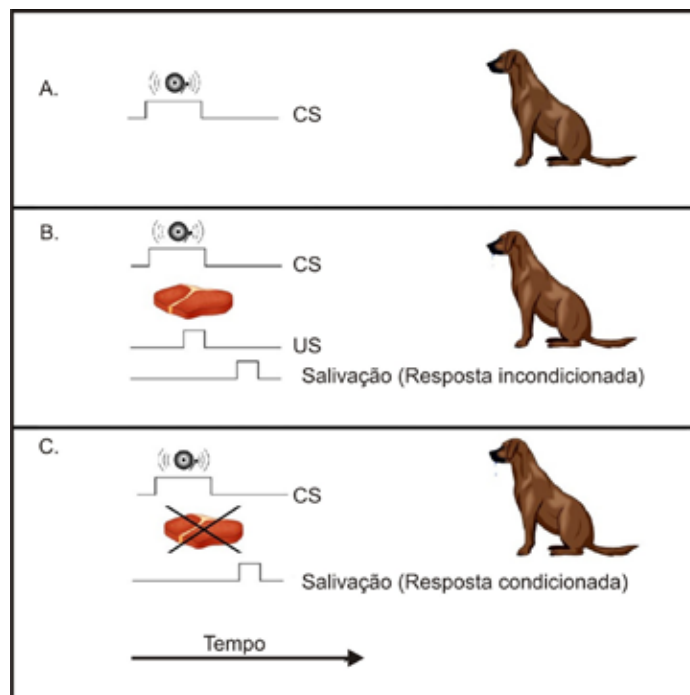


Fig. 6.1 - Condicionamento Pavloviano. O uso da técnica de condicionamento Pavloviano permite estudar os mecanismos de aprendizagem acionados no cérebro do indivíduo pela estrutura do meio e pela relação entre estímulos à sua volta. Na figura estão representadas as três fases do condicionamento Pavloviano na situação em que é apresentado um pedaço de carne (US) a um animal com produção de uma resposta incondicionada de salivação (UR). **A.** Fase de pré-condicionamento - não há qualquer resposta do cão ao som que é apresentado sozinho. **B.** Fase de condicionamento - o som é apresentado associado (pareado ou emparelhado) ao US que induz a UR. **C.** Fase de teste - o som (CS) apresentado isoladamente promove salivação, que é a resposta condicionada (CR).

Nas condições experimentais de laboratório este condicionamento é comumente dividido em três fases: pré-condicionamento, condicionamento e teste. A apresentação de alimento, que é o estímulo incondicionado (US, de *unconditioned stimulus*) a um animal provoca salivação, que é a resposta incondicionada. O condicionamento ocorre quando um estímulo neutro (o som de uma campainha ou uma luz, por exemplo) — o estímulo condicionado (CS, de *conditioned stimulus*) — é emparelhado com o US. Posteriormente, quando o CS é apresentado sozinho é gerada uma resposta condicionada durante a vigência do CS. O animal passa a reagir ao estímulo condicionado como se ele fosse o próprio estímulo incondicionado. Uma resposta condicionada também se desenvolve se o estímulo incondicionado é aversivo. Esta resposta condicionada é o elemento aprendido durante o condicionamento clássico. O estímulo condicionado prediz ou torna-se um sinal antecipatório da ocorrência do estímulo incondicionado (Fig. 6.1).

Da mesma forma que Ivan Pavlov está para a história do condicionamento clássico, Burhus F. Skinner está para o condicionamento operante ou instrumental. Skinner desenvolveu as gaiolas que levam

seu nome, onde os animais podem pressionar uma barra ou desempenhar qualquer outra tarefa a fim de receberem uma recompensa. O condicionamento operante baseia-se na probabilidade de ocorrência futura de uma resposta quando ela é seguida de um reforço. O reforço positivo (recompensa; como é o caso do alimento quando estamos com fome ou água quando temos sede) ou negativo (estímulo que é terminado, retardado ou omitido como resultado de uma resposta) aumentam, e a punição (estímulo aversivo contingente a uma resposta) diminui esta probabilidade.

Em vista do que foi exposto, fica claro que a base do condicionamento clássico é a associação entre estímulos (CS+US), enquanto que o condicionamento operante é a associação entre o estímulo e o comportamento do animal. Entretanto, certas situações experimentais não permitem delimitar claramente onde termina o condicionamento clássico e onde começa o condicionamento operante. Um exemplo desta situação é a *esquiva ativa*, situação experimental na qual um animal emite uma resposta instrumental em resposta a um estímulo condicionado (Fig. 6.2). Nesta condição, o estí-

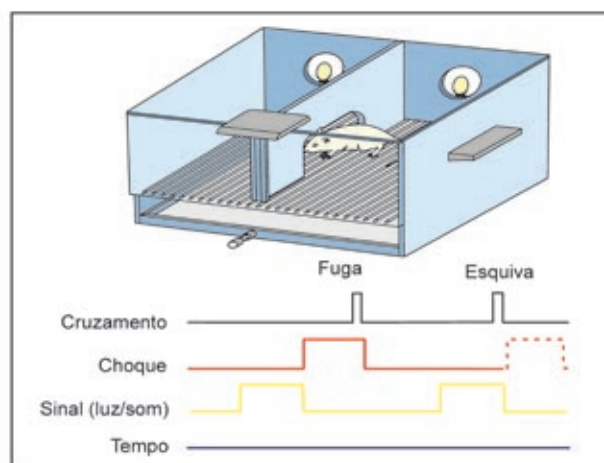


Fig. 6.2 - Esquiva ativa em uma caixa de vai-e-vém (*shuttle-box*). Esta caixa consiste de dois compartimentos iguais e com as grades do assoalho eletrificadas. Para cada tentativa, uma luz ou som (estímulo condicionado - CS) apresentado durante um tempo determinado é seguido por um choque. Se após o início do choque o animal cruza a linha central e entra no outro compartimento, ele termina o estímulo incondicionado (resposta de fuga). Se o animal cruza a linha média durante o CS (antes do início do choque) ele termina o estímulo condicionado e evita a apresentação do choque (resposta de esquiva).

mulo condicionado é apresentado antes do estímulo incondicionado (em geral, um choque nas patas) e a resposta do animal de cruzar de lado em uma caixa de dois compartimentos (caixa de vai-e-vém) durante a apresentação do CS evita a liberação do choque. Se a resposta ocorre depois que

o US já tiver começado, ela o termina e a resposta passa a ser chamada de *fuga*.

Ao contrário da esquiva ativa, na esquiva inibitória os animais são colocados em uma plataforma de cerca de 10 cm de altura no canto de uma caixa experimental cujo assoalho de barras

de aço inoxidável é eletrificado. Na sessão de treinamento, imediatamente após descenderem da plataforma os ratos recebem um choque intermitente de intensidade moderada. Em uma sessão teste no dia seguinte, o tempo de descida da plataforma é medido e confrontado com a latência de descida de animais controles que não receberam choques nas patas na sessão de treinamento. Tanto no condicionamento clássico como no operante a força da resposta está relacionada à probabilidade de ocorrência de recompensa ou punição. Se, após o condicionamento, o resultado esperado deixa de ocorrer, a resposta sofre extinção, que é uma forma de aprendizagem em que a emissão de uma resposta se reduz à medida que o estímulo perde progressivamente sua relevância.

Alguns autores preferem agrupar o condicionamento clássico e o condicionamento operante em uma única categoria chamada de *aprendiza-*

gem associativa, em que o organismo é exposto a dois tipos de eventos, ou seja, CS-US no condicionamento clássico, e estímulo-reforço no condicionamento operante, reservando a denominação *aprendizagem não associativa* para aquelas condições em que o organismo é exposto a apenas um tipo de estímulo, como ocorre na habituação e sensibilização. Atualmente, um grande número de estudos com aprendizagem condicionada Pavloviana se utiliza da resposta de congelamento, por ser facilmente condicionada e ser um índice bastante confiável de medo ou ansiedade. Neste caso, é medido o tempo em que os animais permanecem imóveis (“freezing”) quando expostos a estímulos neutros (como um som, uma luz ou o próprio contexto experimental) após pareamento prévio com um estímulo aversivo incondicionado (um choque moderado nas patas, por exemplo) (Fig. 6.3).

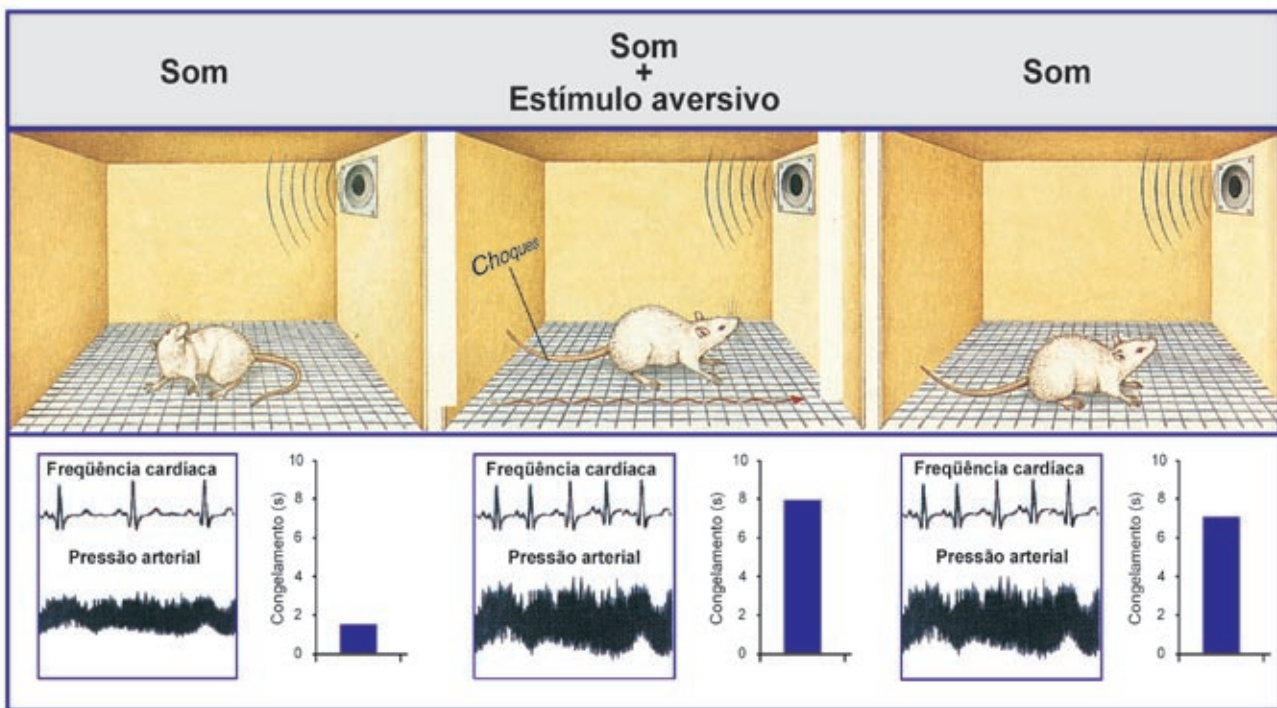


Fig. 6.3 - Resposta condicionada de congelamento. Um estímulo neutro (som) apresentado sozinho promove apenas uma reação de alerta sem qualquer alteração comportamental ou cardiovascular. Quando ele é apresentado durante a aplicação de choques moderados (US) no assoalho da caixa o som funciona como estímulo condicionado (CS). Após pareamentos sucessivos a apresentação isolada do som produz os mesmos efeitos provocados pelo US. O congelamento, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca passam a ser respostas condicionadas (CR) ao som (CS).

A habituação é a forma mais elementar de aprendizagem não associativa na qual o indivíduo aprende acerca das propriedades de um estímulo novo, mas que é, em geral, inócuo. Depois de repetidas apresentações, o estímulo perde a sua característica de novidade, e o indivíduo reage com respostas progressivamente mais fracas. Repetindo aqui as próprias palavras de E. R. Kandel, eminente estudioso da aprendizagem e memória, “a habituação talvez seja a forma mais difundida de todas as formas de aprendizagem. Através da habituação os animais, incluindo os seres humanos, aprendem a ignorar os estímulos que perderam o significado ou a característica do novo. A habituação é considerada como sendo o primeiro processo de aprendizagem em crianças e é comumente usada para estudar o desenvolvimento de processos intelectuais como a percepção e a memória”. H. Ashton enfatiza a importância desta forma de aprendizagem ao sugerir que perturbações da habituação podem estar subjacentes a certas doenças mentais como a esquizofrenia

ou estados mentais alterados decorrentes da auto-administração de drogas psicotomiméticas.

A sensibilização, também conhecida como pseudocondicionamento, é um processo mais complexo, no qual o animal aprende acerca das propriedades de um estímulo nocivo. Após ser submetido a um estímulo desta natureza, o animal aprende a fortalecer seus reflexos defensivos durante um certo período, de forma que mesmo estímulos inócuos (uma estimulação tátil moderada, por exemplo) apresentados em substituição ao estímulo nocivo induzem uma resposta vigorosa nestes animais. Este processo é gradual, tanto em homens como em animais inferiores. No molusco marinho denominado *aplísia*, uma única exposição ao estímulo nocivo produz uma sensibilização de curta duração que dura de minutos a horas; quatro exposições produzem uma sensibilização que dura um ou mais dias; 16 exposições induzem uma sensibilização de uma semana ou mais.

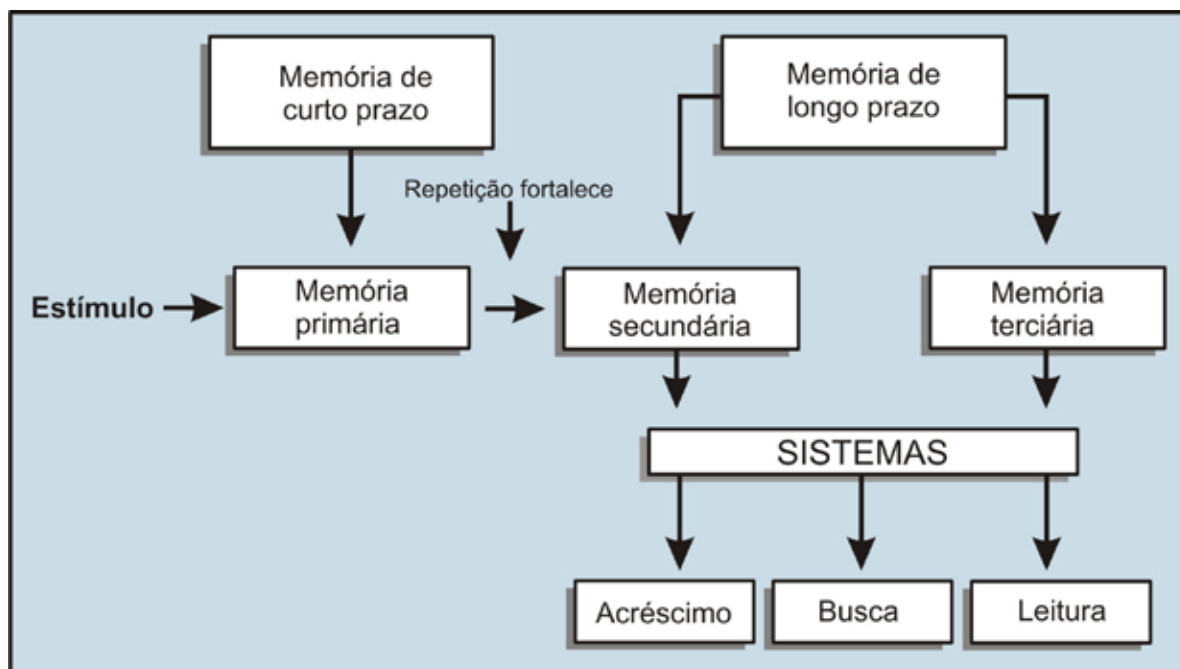


Fig. 6.4 - Transferência e armazenamento de informações nos bancos de memória. As informações relevantes são passadas de um estágio para o outro subsequente. A repetição (mental ou verbal) favorece a transferência do conteúdo da memória primária para a secundária.

6.2. TIPOS DE APRENDIZAGEM E MEMÓRIA

Durante muito tempo acreditou-se que a aprendizagem e a memória fossem processos que ocor-

ressem em um contínuo de estágios. Embora este enfoque seja cada vez menos freqüente na literatura pertinente vamos abordá-lo aqui porque mostra os passos que foram dados no desenvolvimento das pesquisas nesta área e porque esta abordagem contribuiu bastante para os avanços conseguidos

na neurobiologia da aprendizagem e memória. Os traços a serem armazenados são inicialmente recebidos pela memória sensorial ou memória imediata que ocorre em uma fração de segundo. A partir daí, após verbalização, eles são transferidos para a memória primária que representa a memória de curto prazo. Sua duração é pequena, da ordem de alguns segundos ou minutos. Em abordagens mais recentes a memória primária tem sido também denominada de memória operacional ou memória executiva (*working memory*) uma vez que se refere ao armazenamento momentâneo da informação por um período suficiente para o nosso raciocínio imediato e a resolução de problemas como, por exemplo, o teor de uma conversa com um amigo, um número de telefone ou compreensão de fatos. Após algum tempo estas informações podem ser descartadas. Esta memória pode ser prolongada por minutos, horas ou dias pelo processo de memorização, isto é, pela repetição mental do conteúdo da informação. Esse exercício facilita também a transferência da informação para o sistema duradouro de armazenamento, a memória de longo prazo (Fig. 6.4). Nesta nova concepção a memória operacional deve ser considerada como um processo dinâmico no qual mecanismos de memória são recrutados de modo a permitir que funções mentais elaboradas, como o raciocínio, possam ser acionadas.

A memória de longo prazo pode ainda ser subdividida em memória secundária e terciária. Os eventos estocados na memória secundária (duração variável de minutos a anos), uma vez localizados pelo sistema de busca são trazidos à consciência. A leitura periódica destas informações permite que elas sejam alteradas ou, então, que novas informações relacionadas à aprendizagem inicial sejam acrescentadas ao sistema. Este processo é chamado de *consolidação*. A sua importância fica evidente quando sabemos que do conjunto de informações que chega à nossa consciência (atentar para o fato de que isto representa apenas uma pequena parcela de todos os influxos sensoriais) somente cerca de 1% delas são armazenadas na memória de longo prazo. Sem a consolidação, grande parte das informações assim armazenadas seria perdida. Durante o período de consolidação, a memória secundária é passível de ser perturbada. Um exemplo disso é a chamada *interferência retroativa*, que resulta da inclusão de uma tarefa de aprendizagem diferente daquela envolvida na aprendizagem inicial durante o período de consolidação, levando a um deslocamento do material previamente memorizado.

Como em um computador, estes arquivos de informação estão conectados a sistemas de acréscimo, busca e leitura das informações que são acio-

nados de acordo com as necessidades do indivíduo. Os estímulos que evocam a memória ativam mecanismos no cérebro que agem no sentido de recuperar informações a eles relacionadas dos bancos de dados que provavelmente estão distribuídos por todo o córtex cerebral. Estas informações são lidas e checadas, visando a caracterização e processamento dos estímulos que chegam. Se os sistemas de busca e leitura não reconhecem as novas informações como compatíveis com aquelas armazenadas, novas operações de busca são realizadas até assegurar uma relação fidedigna entre o estímulo apresentado e as memórias armazenadas. No caso de os sistemas de busca/leitura não reconhecerem o estímulo, e se este é considerado relevante e o indivíduo se esforça para manter esta informação, o sistema de acréscimo é acionado de forma a incluir a nova informação ao banco de dados. Por outro lado, se o indivíduo se engaja em alguma outra tarefa, o padrão de atividade neuronal é reduzido e a memória de curto prazo é perdida, determinando a interferência retroativa descrita acima. Diferentemente de um computador, entretanto, a memória humana não guarda literalmente as informações recebidas. Outros mecanismos (interpretativos, por exemplo) entram em jogo, de forma que apenas o seu conteúdo é armazenado.

Na memória terciária são armazenadas as informações relativas a funções básicas da vida cotidiana que se constituem nos traços de memória ou engramas correspondentes à fala, à escrita, à atividade motora e outras atividades essenciais.

6.2.1. Memória declarativa e implícita

A classificação dos tipos de memória que vimos acima considerou a sequência temporal no armazenamento de informações. Se considerarmos somente a memória de longo prazo uma outra classificação é comumente feita em função do conteúdo e da forma que a informação é armazenada: memória declarativa e não declarativa (Fig. 6.5). A *declarativa ou explícita* corresponde, efetivamente, ao que todos entendem como memória, dado que corresponde a fatos e informações adquiridos através da aprendizagem e que conscientemente acessamos através da busca aos arquivos de memória. É rápida e envolve a associação de estímulos que ocorrem simultaneamente, permitindo o armazenamento de informações sobre eventos que ocorreram em um determinado lugar ou em um dado momento da vida do indivíduo. Pode ser ainda subdividida em episódica e semântica. A *episódica* envolve eventos datados, portanto, situados no tempo como, por exemplo, lembrar dos acontecimentos do primeiro dia de namoro. É uma memória autobiográfica que diz respeito à história

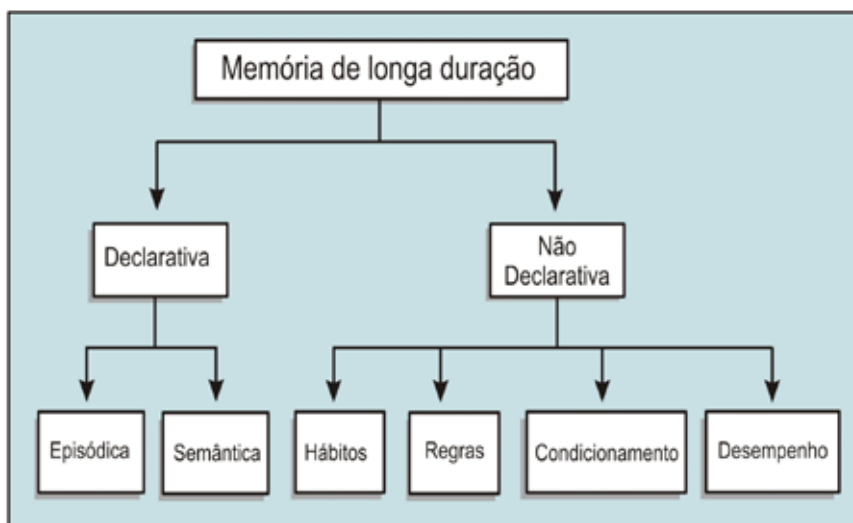


Fig. 6.5 - Diversos tipos da memória de longa duração. Dentre as memórias implícitas ou não-declarativas não está assinalada a retenção inconsciente de estímulos ou palavras que quando são apresentados posteriormente ao indivíduo no meio de outros estímulos ou de outras palavras são mais facilmente lembrados (aprendizagem subliminar).

particular de cada indivíduo. A memória *semântica* não é datada, isto é, as informações são armazenadas sem precisar como e quando elas foram inseridas nos arquivos de memória. Refere-se a conhecimentos adquiridos sobre o mundo, compartilhados por outros como, por exemplo, aprender princípios éticos de conduta, saber a capital da França, jogar xadrez etc. Com base nisso fica clara a dificuldade de mensurar a memória declarativa em animais de laboratório. A *não declarativa ou implícita* é lenta, envolve a associação de estímulos sequenciais e, por conseguinte, é armazenada após treinamento continuado. A memória implícita é também conhecida como *memória de procedimento*. Ela não requer uma ação consciente e é inferida pelas habilidades ou pelo desempenho do indivíduo na tarefa. Estão relacionados a este tipo de memória os comportamentos que realizamos automaticamente em situações de nossa vida cotidiana como escovar os dentes ou dirigir um carro. Outros tipos de memória implícita se referem a hábitos, regras, habilidade de reconhecer estímulos apresentados no meio de vários outros, quando o indivíduo foi, sem que tivesse consciência disso, previamente exposto a eles (aprendizagem subliminar) e aprendizagem condicionada.

O caso de H. M. relatado no início deste capítulo é bastante elucidativo quanto ao processo de formação destes tipos de memória. Este paciente era incapaz de formar qualquer nova memória do

tipo explícita ou declarativa (amnésia anterógrada) e apresentava também uma amnésia retrógrada para experiências que ocorreram várias semanas antes da cirurgia. Por outro lado, era capaz de adquirir memórias implícitas. Estas evidências, associadas a várias outras obtidas em animais e no homem mostram que as memórias explícitas e implícitas são formadas em redes neuronais distintas. Acredita-se que enquanto a memória não-declarativa está associada a um sistema neural mais primitivo ou menos evoluído filogeneticamente, a memória declarativa possui um substrato neural diferenciado que aparece mais tarde na escala evolutiva e se constitui em uma particularidade dos indivíduos com funções cerebrais superiores.

6.2.2. Dependência de estado

Vários experimentos indicam que os processos de aprendizagem e memória são tempo-dependentes e estão sujeitos a modificações por drogas ou quaisquer outros eventos que ocorram no momento em que a memória está sendo formada. James McGaugh e colaboradores, trabalhando na Universidade da Califórnia no início da década de 60 mostraram que a administração de doses subconvulsivantes de substâncias estimulantes do SNC, como por exemplo a estricnina e a picrotoxina, logo após os treinos podiam melhorar o desempenho dos animais nos testes realizados 24 horas após.

Em outras palavras, estas drogas, administradas nestas condições, produzem uma “facilitação retró-grada” da memória. Se, entretanto, as drogas eram administradas várias horas após o treino, nenhum efeito era observado. Nesta linha de pesquisa, vários experimentos foram também desenvolvidos pelo grupo do professor Ivan Izquierdo, em Porto Alegre, mostrando que a administração de certos hormônios e neurotransmissores (beta-endorfina, ACTH, vasopressina e adrenalina), também logo após os treinos, a ratos e camundongos submetidos a vários paradigmas experimentais como a habituação, esquivas inibitória e ativa, prejudica a retenção nestes animais quando eles são testados nas mesmas tarefas 24 horas após. Observou-se, adicionalmente, que estes efeitos prejudiciais sobre a memória podiam ser revertidos se a mesma substância fosse novamente administrada antes do teste. Estes autores concluíram, a partir destes resultados, que estes agentes químicos induzem uma dependência de estado pós-treino, o que significa que tais compostos se incorporam às tarefas como um potente estímulo condicionado de forma que o sistema de recuperação da informação estocada só era ativado pela sua presença. Em outras palavras, as informações relativas à tarefa a ser executada não podem ser adequadamente recuperadas na ausência do estímulo condicionado. Assim, parece estabelecido que para a evocação das informações armazenadas as condições neuro-humorais e hormonais presentes durante a consolidação (beta-endorfinas, glicocorticóides) devem também estar presentes durante a evocação. Neste sentido, há evidências sugerindo que experiências estressantes são mais bem lembradas sob condições também estressantes.

Além da administração de agentes químicos, a apresentação de alguns eventos pode também funcionar como estímulos condicionados, tais como a leitura de um texto ou a apresentação de um estímulo novo antes do teste. Estes procedimentos melhoram o desempenho dos indivíduos no teste.

A ocorrência deste fenômeno parece ser também dependente do sistema hipocampal, que envia informações ao hipotálamo através do fórnix. Uma confirmação da participação deste sistema neste fenômeno é o fato de não ocorrer em animais com secção bilateral do fórnix.

Estas considerações em conjunto podem ser úteis no tratamento de pacientes com síndrome de Korsakoff, cujo déficit na memória parece estar situado no mecanismo de fluxo de informações e não na memória já formada. Indivíduos dependentes de álcool podem apresentar amnésia anterógrada.

6.3. PLASTICIDADE CEREBRAL

Um dos grandes desafios atuais na neurobiologia da aprendizagem e memória está em esclarecer os mecanismos neurais responsáveis por estes processos ou, em outras palavras, quais são os mecanismos neuroquímicos acionados quando adquirimos uma informação ou nos recordamos de algum evento. Uma idéia proposta a este respeito relaciona os mecanismos de codificação da memória de curto prazo à própria atividade primária das células nervosas. Uma vez ativada pelos eventos ambientais, a atividade neural seria mantida por um certo tempo em decorrência da ação reverberativa dentro de uma alça neuronal. Como veremos mais tarde, o hipocampo e/ou outras estruturas do lobo temporal medial parecem ser importantes para memórias de reconhecimento de objetos, memória espacial e outras tarefas características da memória declarativa, mas não para aquelas associadas à memória não-declarativa. Como vimos no caso H.M. danos ao hipocampo não determinaram prejuízo à memória para eventos que ocorreram bastante tempo antes da lesão. Ele se recordava bem dos eventos que ocorreram no início de sua vida. A lesão do hipocampo afeta, portanto, a memória armazenada temporariamente por um período de horas e, eventualmente, dias. Entretanto, essa lesão não afeta a memória das informações que já passaram por essa estrutura, e que foram transferidas para outras regiões encefálicas.

As primeiras evidências experimentais em animais de laboratório sobre os mecanismos celulares subjacentes ao processo de aprendizagem foram relatadas pelos pesquisadores noruegueses, Tim Bliss e Terje Lomo, com estimulação tetânica (estimulação repetitiva de alta frequência) em uma via aferente hipocampal. Após o término da estimulação, um potencial de ação no neurônio pós-sináptico pode atingir o dobro da magnitude de antes da estimulação tetânica, em um processo que pode durar vários minutos, horas ou dias. Portanto, a aplicação de estímulos breves, de alta frequência em aferentes hipocampais promovia durante várias horas um aumento acentuado e de longa duração na transmissão sináptica, medida através de eletrodos de registro implantados no próprio hipocampo. Este tipo de facilitação da atividade neuronal decorrente da estimulação repetitiva desses neurônios é comumente denominada potenciação de longo prazo – LTP (do termo em inglês *long term potentiation*) e está associada a um grande aumento no influxo de Ca^{++} nos neurônios. Como veremos a

seguir, esse processo é similar ao verificado no processo de sensibilização da aplísia.

A partir da década de 80, a LTP foi também observada em várias outras regiões do cérebro. Além dos estudos *in vivo* passou-se também a registrar a resposta eletrofisiológica em fatias transversais de tecido cerebral em um banho contendo uma solução que reproduz as condições fisiológicas do cérebro. Por se tratar de um evento eletrofisiológico de longa duração obtido com um procedimento relativamente fácil e de registro refinado, a LTP foi considerada uma medida muito melhor que as outras até então existentes para avaliar os mecanismos de memória. Sabe-se que as células piramidais da região CA3 do hipocampo enviam axônios para as células da região CA1, formando a via colateral de Schaffer. Os terminais dessa via colateral de Schaffer também liberam glutamato como neurotransmissor, mas diferentemente de outras células hipocâmpais, a LTP só é induzida na via colateral de Schaffer se os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) forem ativados nas células pós-sinápticas. Portanto, essa forma de LTP é associativa na medida em que requer ativação concomitante tanto pré- como pós-sináptica.

Para compreender o mecanismo da LTP em detalhe, é necessário primeiro compreender como a LTP é iniciada e, uma vez iniciada, como ela é mantida. Dois tipos de receptores iônicos glutamatérgicos desempenham uma função decisiva na LTP: os receptores NMDA e os não-NMDA. Normalmente,

a transmissão de impulsos entre as células pré- e pós-sinápticas ocorre através de receptores não-NMDA, isto é, o Na^+ entra e o K^+ sai da célula como em uma transmissão sináptica de rotina. Nessa condição, o canal do receptor NMDA está inativo porque se encontra fechado por íons de magnésio (Mg^{++}). Os íons Mg^{++} só deixam de obstruir a entrada dos canais do receptor NMDA quando um sinal formado na célula pós-sináptica é especialmente forte para despolarizá-la significativamente. Como vimos anteriormente, esse sinal despolarizante pode ser produzido artificialmente por estimulação de alta frequência da célula pré-sináptica. Acredita-se que esta situação possa ocorrer naturalmente durante o processo de aprendizagem. Quando essas descargas repetitivas reduzem o potencial de membrana da célula pós-sináptica em intensidade suficiente para expelir o Mg^{++} da entrada do canal do receptor de NMDA, ocorre o fluxo de Ca^{++} para a célula pós-sináptica através do canal. Esse influxo de Ca^{++} inicia uma seqüência de eventos intracelulares que levam a uma persistente e intensificada transmissão sináptica.

O Ca^{++} é fundamental para a atividade de proteína-cinases como a calmodulina, fosfodiesterases e várias outras enzimas. Estas enzimas participam do processo de fosforilação na cadeia de alterações enzimáticas (descrito com maiores detalhes nas seções subseqüentes) que promovem o aumento da capacidade de ligação de receptores a

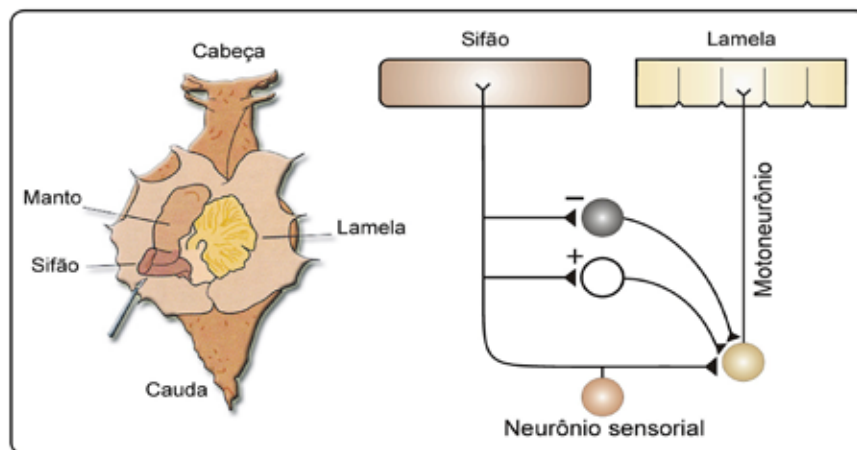


Fig. 6.6 - Componentes do reflexo defensivo da aplísia. A aplicação de um estímulo tátil no sifão pode promover uma ativação direta, através do neurônio sensorial, ou indireta, por meio de interneurônios, dos motoneurônios. Dependendo da natureza do estímulo os interneurônios ativados podem ser inibitórios ou facilitatórios da atividade neural dos motoneurônios, de modo que deprimem ou aumentam, respectivamente, a resposta defensiva da aplísia (contração das lamelas). Estes mecanismos constituem a depressão e a facilitação homosináptica. Para melhor visualização, não estão representados os interneurônios que provêm de outros circuitos ativados por estimulação da cabeça ou cauda e que participam da resposta de facilitação heterossináptica.

seus neurotransmissores na memória de curto prazo e a síntese de proteínas na memória de longo prazo.

As cinases fosforilam um fator de transcrição regulador da transcrição gênica denominado CREB (sigla em inglês de *cAMP response element binding protein*), primeiro nos mitocôndrios e depois no núcleo das células. Esta fosforilação é essencial na ativação sequencial de outros fatores de transcrição e genes precoces (reativos a sinais extracelulares rápidos como os da interação neurotransmissor-receptor) fundamentais para o processo de síntese de proteínas necessárias para a manutenção da fase duradoura da LTP. Os genes precoces codificam outros fatores de transcrição que regulam a expressão de outros genes e a diferenciação celular.

Como a indução da LTP depende de eventos pré-sinápticos (aumento na liberação de neurotransmissores) e de eventos pós-sinápticos (ativação de receptores NMDA e influxo de Ca^{++}) acredita-se que um mensageiro retrógrado deve transmitir informações do neurônio pós-sináptico para o pré-sináptico, ou seja, após a ativação pelo Ca^{++} das vias mediadas pelos segundos-mensageiros, a célula pós-sináptica libera um sinal que difunde-se para os terminais pré-sinápticos, onde atua favorecendo a geração de potenciais de ação que promovem a liberação de transmissores na fenda sináptica. O

óxido nítrico tem sido apontado como um possível candidato a este papel mediador.

Na realidade, a demonstração desses mecanismos consistiu na primeira evidência direta da proposta de Donald Hebb, formulada em um plano essencialmente teórico em 1949, que postula que quando um axônio de uma célula A excita uma célula B de forma a despolarizá-la repetida e persistentemente, ocorre uma alteração metabólica ou no processo de ativação ou crescimento (aumento da árvore dendrítica, por exemplo) de uma célula, ou mesmo de ambas, de forma que a eficiência de A em ativar a célula B é incrementada. Uma predição da proposta de Hebb é de que se dois neurônios (A e B) não dispararam sincronicamente, a conexão sináptica entre eles tende a se enfraquecer. O conjunto dessas evidências mostra que a atividade neural aumentada na LTP pode representar as alterações na eficiência sináptica produzidas por estímulos ambientais repetitivos e que a LTP pode ser o mecanismo que é acionado no momento em que o indivíduo adquire e armazena informações acerca de suas experiências de vida.

A LTP constitui-se, portanto, em um modelo bastante útil para o estudo dos eventos celulares subjacentes ao processo de formação da memória de longo prazo. A LTP é, no entanto, um fenômeno estudado no nível celular, uma resposta eletrofisiológica.

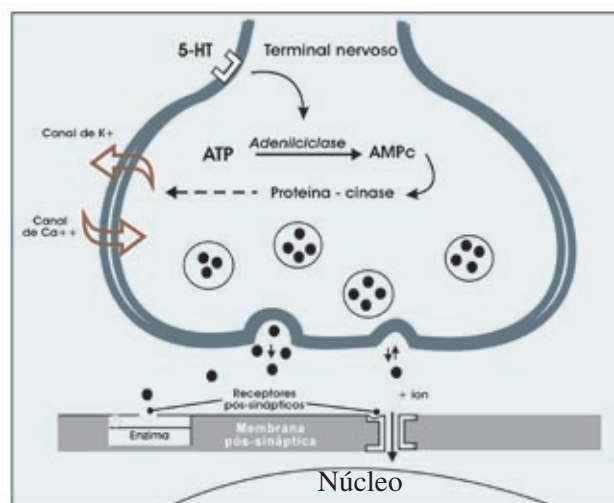


Fig. 6.7 - Alterações plásticas em um neurônio sensorial durante o processo de formação de memória de curto prazo na apênsia. Durante o processo de sensibilização, a liberação continuada de serotonina por interneurônios facilitatórios ativa receptores na membrana da célula pré-sináptica (neurônio sensorial). A interação serotonina-receptor desencadeia uma série de eventos bioquímicos que resulta em um aumento da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica.

siológica de fatias de tecido cerebral em um banho contendo uma solução fisiológica que reproduz as condições de funcionamento do cérebro. Obviamente, que tal limitação pode restringir o estudo da memória em seus aspectos cognitivos, sensoriais e motores de forma que alguns pesquisadores consideram a LTP como sendo apenas mais uma forma particular de memória.

O uso de técnicas da biologia celular no estudo da aprendizagem e memória propiciou o surgimento de vários outros modelos de considerável valor heurístico. Um destes modelos provém dos estudos de E. R. Kandel e colaboradores sobre a plasticidade na aplísia. Várias formas de aprendizagem inicialmente observadas nos mamíferos, como o condicionamento clássico e o condicionamento operante, a habituação e a sensibilização, ocorrem também em moluscos, sugerindo que os mecanismos celulares destas formas de aprendizagem são provavelmente similares por toda a filogenia e, como consequência, tais mecanismos podem ser estudados nestes animais de maneira efetiva quando eles estão se comportando e respondendo a estímulos do meio. Estas descobertas dão suporte à idéia de que para a ocorrência da aprendizagem basta existir alguma forma de organização neuronal.

O estudo de invertebrados como a aplísia oferece enormes vantagens devido ao pequeno número, ao tamanho avantajado das células e ao fato de que elas podem ser facilmente identificadas de forma que pode ser caracterizada a contribuição de cada uma

delas na expressão do comportamento em estudo. No modelo de Kandel são estudados os mecanismos subcelulares, celulares, aferências e eferências envolvidos no comportamento defensivo da aplísia.

Para entender as principais conclusões destes estudos vamos primeiro ver como este animal reage aos estímulos ambientais. Quando o sifão é estimulado, a aplísia encolhe-se rapidamente dentro de seu manto em caracol por meio da retração da guelra ou brânquia. O sifão serve para expelir água e dejetos e a brânquia (formada por diversas lamelas) serve para a respiração (Fig. 6.6). Este reflexo é análogo ao comportamento defensivo ou respostas de esquiva, observados em vertebrados, e pode ser igualmente modificado por habituação, sensibilização, condicionamento clássico e operante.

O circuito neuronal responsável pelo reflexo defensivo consiste de neurônios sensoriais, motoneurônios e interneurônios excitatórios e inibitórios conectando o sifão às lamelas nas brânquias. Quando um estímulo tátil é apresentado ao sifão, seus neurônios sensoriais são ativados e produzem um potencial de ação nos neurônios motores, que se contraem rapidamente. Com a estimulação repetida, a resposta sofre habituação que se reflete no progressivo declínio na amplitude do potencial de ação registrado nos motoneurônios. Esta diminuição resulta de uma redução na quantidade de neurotransmissores liberada dos terminais dos neurônios sensoriais. Este processo é chamado de *depressão homossináptica* por-

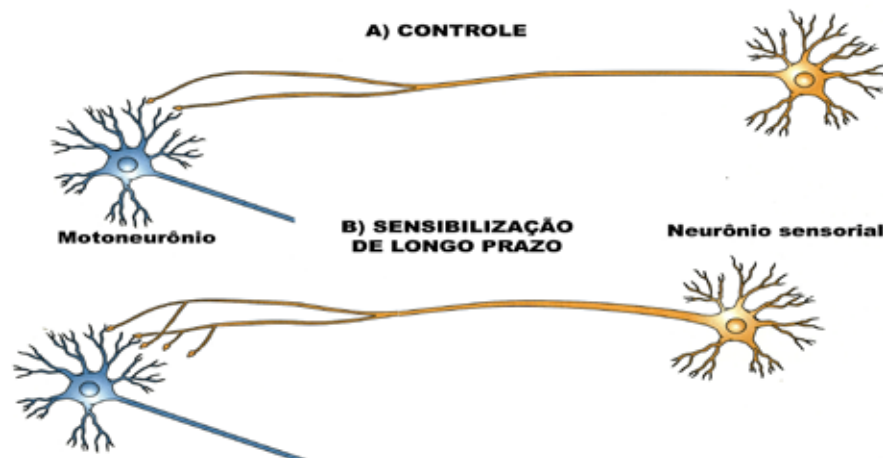


Fig. 6.8 - Alterações estruturais nas sinapses de uma aplísia submetida a um processo de sensibilização de longo prazo. (Segundo Bailey e Chen, 1983).

que ocorre nas mesmas sinapses que são ativadas pela estimulação tátil.

Quando um estímulo sensibilizante é aplicado à região da cabeça ou da cauda, portanto à parte do circuito primário da reação defensiva, a ativação dos neurônios sensoriais com a conseqüente liberação do neurotransmissor se dá indiretamente através do recrutamento de interneurônios facilitadores. Portanto, um estímulo nocivo aplicado à cauda fortalece a transmissão sináptica em vários pontos dos circuitos neurais responsáveis pelo reflexo de retirada incluindo as mesmas sinapses deprimidas pela habituação, só que desta feita através de interneurônios excitatórios. Assim, uma mesma sinapse pode servir a diferentes tipos de memória através de mecanismos neuroquímicos distintos. O processo chamado de *facilitação heterossináptica* (ou pré-sináptica) inclui a ativação de sinapses adicionais ao circuito neural primário da reação de defesa do animal. Supõe-se que as fosfatases e as fosforilases predominem, respectivamente, na depressão e na facilitação (Fig. 6.6).

O conhecimento do funcionamento destes processos celulares básicos responsáveis por comportamentos de defesa simples na aplísia permitiu

avancar a nossa compreensão atual sobre as chamadas memórias de curta e longa duração.

6.3.1. Memória de curta duração

Dentre os neurotransmissores identificados na aplísia, o papel da serotonina está bem esclarecido. Durante o processo de sensibilização, a serotonina promove um aumento do AMP cíclico (adenosina cíclica 3',5' -monofosfato, AMPc) através da ativação de uma enzima denominada adenilciclase, que está localizada na membrana do terminal pré-sináptico do neurônio sensorial (Fig. 6.7). Esta enzima catalisa a conversão de ATP a AMPc, o qual inicia uma série de alterações intracelulares. O AMPc ativa uma proteína cinase, o que leva a um aumento da fosforilação protéica através de um programa celular de plasticidade de curto prazo. Neste programa, a proteína cinase dependente de AMPc promove a fosforilação de uma proteína que funciona como um canal de K^+ . A fosforilação destes canais de K^+ reduz as correntes desse íon que normalmente repolarizam o potencial de ação. A redução desta corrente aumenta a excitabilidade do neurônio e prolonga o potencial de ação, permitindo um maior influxo de Ca^{++} nos terminais. Em conseqüência disso, ocorre uma maior liberação do neurotransmissor. Além

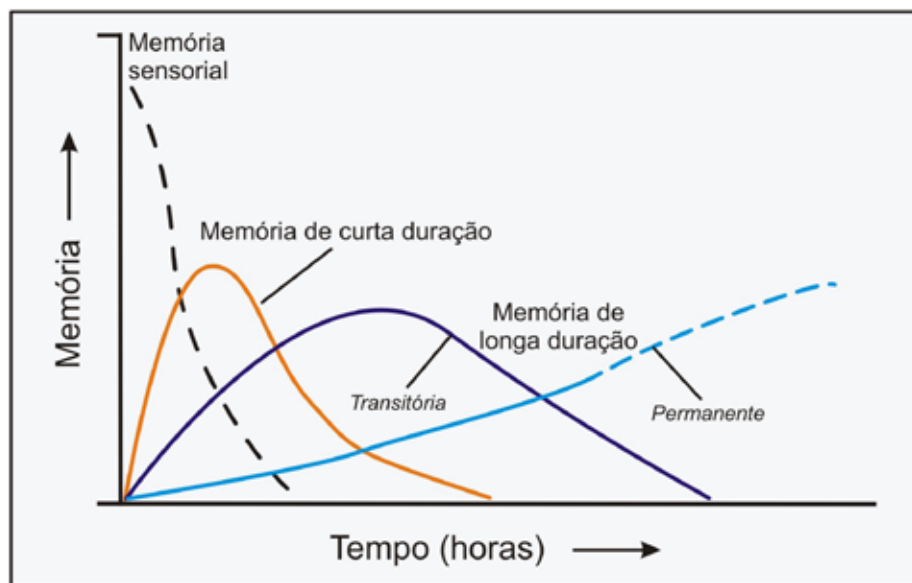


Fig. 6.9 - Cursos temporais dos diferentes tipos de memória. A memória sensorial é muito rápida não dura mais que alguns segundos. Como os nomes indicam as memórias de curto e longo prazo possuem cursos temporais diferentes e são dependentes de processos celulares distintos. A consolidação de longo prazo apresenta um pico de atividade no início da aprendizagem e outro tardio; cada um deles susceptível a diferentes influências bioquímicas e farmacológicas.

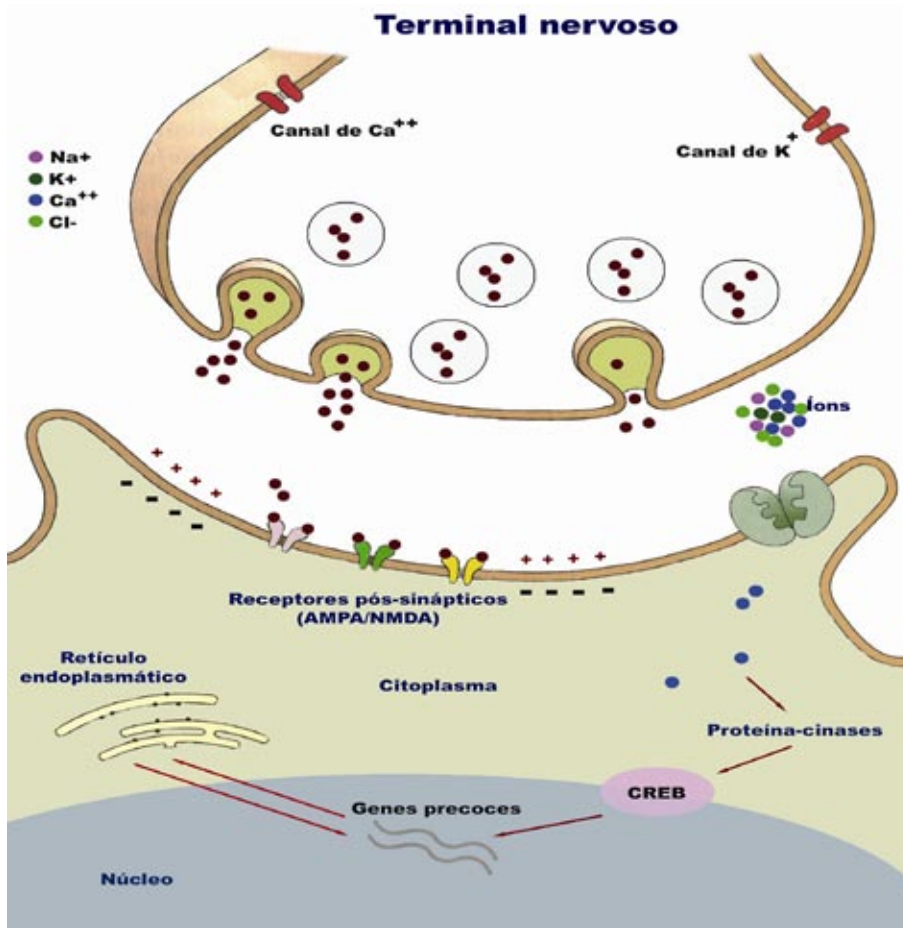


Fig. 6.10 - Sucessão de eventos neuroquímicos durante a indução da memória de longa duração no hipocampo. Maiores detalhes no texto.

disso, experimentos recentes têm demonstrado que o AMPc associado ao influxo aumentado de Ca^{++} promove translocações da proteína cinase C. A ativação dessa enzima facilita a mobilização e disponibilidade do neurotransmissor para atender a sua maior demanda.

Durante o processo de habituação, a serotonina só é liberada pelos estímulos iniciais. Na ausência de uma continuada atividade da adenilciclase, o mensageiro intracelular (AMPc) é degradado por uma fosfodiesterase, e as modificações nas proteínas-alvo são revertidas por fosfatases protéicas. A proteína que atua como canal de K^+ não é fosforilada, portanto atua normalmente, promovendo a repolarização do potencial de ação no terminal pré-sináptico.

E. R. Kandel e J. H. Schwartz reconstituíram estes componentes monossinápticos da resposta da aplisia em culturas de células isoladas, usando somente um neurônio sensorial, um motoneurônio e um neurônio facilitador. Em cultura, este sistema monossináptico mostra essencialmente as mesmas características (depressão homossináptica na habituação e faci-

litação heterossináptica na sensibilização) que são observadas no gânglio intacto.

Em resumo, parece que a memória de curto prazo resulta da modulação plástica dos canais iônicos e outros substratos protéicos pela ação de mensageiros citoplasmáticos que resultam na alteração da excitabilidade de neurônios específicos e na liberação de transmissores de seus terminais. Ao mesmo tempo, as evidências indicam que os mecanismos moleculares das alterações plásticas não dependem da síntese *de novo* de proteínas, mas de alterações covalentes nas proteínas pré-existentes.

6.3.2. Memória de Longa Duração

Como em qualquer outro animal, quanto maior o número de treinos, mais prolongada será a retenção de informações na aplisia. Como visto anteriormente, 64 sessões-treino com estímulos sensibilizantes produzem uma sensibilização de longa duração neste molusco, que dura várias semanas. Na sensibilização, como na LTP, podem ocorrer modificações plásticas nas sinapses com alterações estruturais nas sinapses levando a modifica-

ções mais duradouras no cérebro. C. H. Bailey e M. Chen estudaram as alterações morfológicas nos neurônios sensoriais da aplísia utilizando a técnica do HRP (*horseradish peroxidase* — enzima de transporte axonal retrógrado que permite localizar os corpos celulares das aferências de uma determinada conexão neural) associada à microscopia eletrônica. Eles observaram que houve um aumento significativo no número de sinapses e de vesículas nos terminais sinápticos durante a sensibilização (Fig. 6.8). A habituação, ao contrário, reduziu substancialmente o número de sinapses e de vesículas em relação aos animais controles. Em vista desses resultados admite-se que estas alterações podem representar um substrato anatômico para o processo de consolidação da memória. As descobertas destes autores também sugerem que as sinapses com suas vesículas não são estruturalmente imutáveis e que a aprendizagem pode modular estes sítios no sentido de uma maior eficiência do processo de transmissão. Além disso, as evidências obtidas mostrando que a memória de longa duração envolve uma modificação ou crescimento estrutural fornecem uma base racional para um possível papel da síntese de macromoléculas nesta condição. Neste processo há o aumento do metabolismo cerebral, da síntese de proteínas e outras macromoléculas imprescindíveis ao crescimento de membranas e mecanismos

de transmissão química. O RNA está, assim, obviamente envolvido no crescimento das conexões sinápticas. As sinapses ativadas nestes processos crescem tanto para aumentar sua eficiência quanto para incrementar a formação de sinapses secundárias, que respondem progressivamente com maior eficiência aos estímulos de evocação da memória.

Embora pareça bem estabelecido que no processo de aprendizagem ocorre inicialmente um aumento da síntese de RNA que leva a alterações funcionais e estruturais, ainda não é bem conhecido como esta sucessão de eventos é desencadeada. Os experimentos com bloqueadores de síntese de proteínas demonstram que a memória de longo prazo só pode ocorrer se os mecanismos de formação de proteínas estão intactos. Os resultados destes estudos em animais de laboratório indicam que o processo de armazenamento da memória fica consolidado nas seis horas seguintes ao período de treinamento. Parece haver a necessidade da consecução de todo o processo de síntese e formação de novas sinapses. Fica claro que, durante este período, a formação da memória é seriamente perturbada em presença de agentes bloqueadores de síntese de proteínas.

Estas alterações morfológicas foram também observadas em culturas de células. Estes estudos mostraram que existe um ponto em comum entre as memórias de curto e de longo prazo. Admite-se que

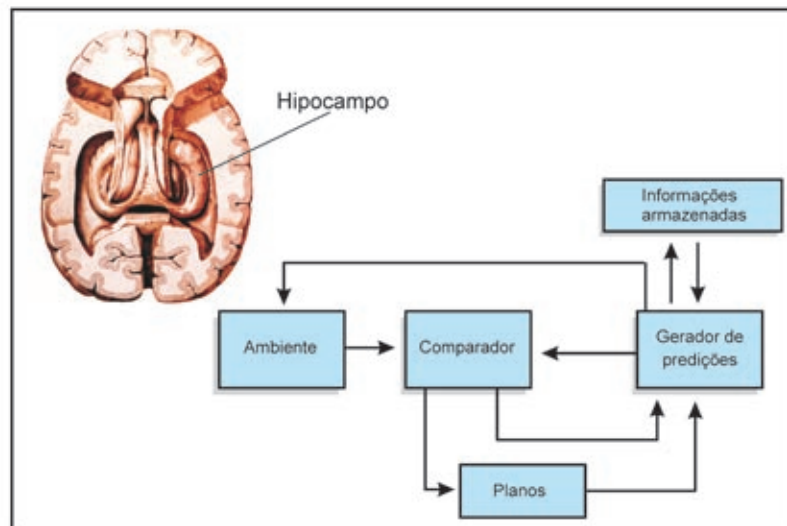


Fig. 6.11 - Integração dos estímulos do ambiente pelo hipocampo no processo de formação de memória. No processamento de informações, o hipocampo funciona comparando as informações armazenadas na memória, com as informações que chegam provenientes do ambiente, de maneira a gerar previsões através de suas conexões com o circuito de Papez, de onde derivam planos de ação decorrentes de suas ligações com os programas motores localizados no córtex frontal.

a ponte entre os processos de curta e longa duração seja feita pelos sistemas de segundos mensageiros, como o AMPc, que também são potentes ativadores da síntese proteica, como já demonstrado em outros sistemas. A exposição repetida destas células à serotonina resultou, 24 horas após, no fortalecimento das conexões sinápticas. Assim, uma única sinapse responde a estimulações repetidas de uma maneira gradual, da mesma forma que a aplisia intacta ou um indivíduo responde a treinos repetidos. Enquanto que a memória de curta duração resulta de modificações covalentes em proteínas pré-existentes, a memória de longa duração requer um incremento na síntese proteica. Suporte a esta idéia advém de experimentos que demonstram que inibidores da síntese proteica, como a actinomicina e a anisomicina, bloqueiam seletivamente o fortalecimento das conexões sinápticas induzidas por exposições repetidas à serotonina sem interferir na facilitação da memória de curto prazo, que resulta de uma única exposição a serotonina.

Vários outros estudos realizados com outras espécies, em maior ou menor grau, vieram apoiar as descobertas descritas acima com a aplisia. Estes estudos demonstram de forma inequívoca que as cinases dependentes de AMP cíclico são necessárias para a manutenção da LTP no hipocampo. Neste caso essas cinases são cruciais para a consolidação da memória de longo prazo em dois períodos distintos; logo após o treino e depois de 3 horas de treino (Fig. 6.9).

O aumento do AMP cíclico que ocorre no segundo pico se correlaciona com o aumento do CREB nuclear. Acredita-se que o aumento da atividade das cinases, AMP cíclico e CREB no segundo pico parece ser determinante para a consolidação da memória de longo prazo (Fig. 6.10).

A plasticidade é uma resposta adaptativa do cérebro frente às necessidades impostas pela vida de relação. As evidências disso se acumulam com o progresso das pesquisas neste campo. Os trabalhos de M. M. Merzenick e J. H. Kaas ilustram de forma elegante a ocorrência de mecanismos de plasticidade cerebral. Em um destes trabalhos, estes autores treinaram macacos que, para obter alimento, deviam pressionar uma barra somente com os dedos médios. Após alguns milhares de pressões à barra, a área cortical correspondente ao dedo médio expandiu-se consideravelmente em detrimento de áreas de representação dos outros dedos inativos. Outros experimentos também demonstraram que a organização anatômica do córtex visual pode ser modificada pela experiência na fase de desenvolvimento cerebral. Se um olho é fechado por um período supe-

rior a uma semana, as colunas de células no córtex occipital que são parte da representação deste olho sofrem uma retração, e as colunas representativas do olho que permaneceu aberto expandem-se, evidenciando um processo de reorganização anatômica em decorrência da experiência. Estas descobertas indicam que os mapas sensoriais no córtex não são estáticos, mas dinâmicos, e que existe uma competição das áreas somatossensoriais, em função de seu uso, pelos sítios de representação cortical.

Considerando tudo o que foi discutido neste capítulo, mesmo levando-se em conta a complexidade do cérebro humano, cujas sinapses não podem ser etiquetadas como na aplisia, parece bastante provável que a memória de curto prazo esteja associada a mecanismos que aumentam a eficiência sináptica, resultando em maior funcionalidade. Por outro lado, na memória de longo prazo o processo de fortalecimento de conexões sinápticas, através da síntese de proteínas, pode implicar a ativação de sinapses previamente latentes. Depois de terem sido estabelecidas as diferenças quanto à duração e aos mecanismos bioquímicos nas memórias de curto e longo prazos uma pergunta freqüente neste campo de estudo é se a memória de curto prazo é necessária para a formação da memória de longo prazo. Em outras palavras pode existir memória de longo prazo sem passar pelo estágio de memória de curto prazo? A resposta a esta questão é sim na medida que é possível bloquear a memória de curto prazo, através de vários procedimentos farmacológicos (drogas dopaminérgicas, serotoninérgicas, etc), sem alterar a memória de longo prazo. Portanto, as memórias de curto e longo prazo possuem mecanismos subjacentes distintos e podem ocorrer paralela ou sequencialmente.

6.4. CIRCUITOS E MECANISMOS NEURAIS

Apesar da grande contribuição resultante do uso dos procedimentos comportamentais anteriormente discutidos para o nosso conhecimento atual sobre aprendizagem e memória, estes estudos comportamentais necessitam se aliar a outras abordagens laboratoriais quando procedemos ao mapeamento dos circuitos neurais envolvidos nesses processos.

Os inúmeros estudos neste campo têm mostrado que muitas — e, provavelmente todas — regiões do SNC contêm neurônios com as propriedades necessárias para a atividade mnemônica e que os traços de memória para diferentes tipos de aprendizagem não estão localizados em uma única estrutura cerebral, mas distribuídos em diferentes partes do SNC embora, como já frisado no início deste capítulo,

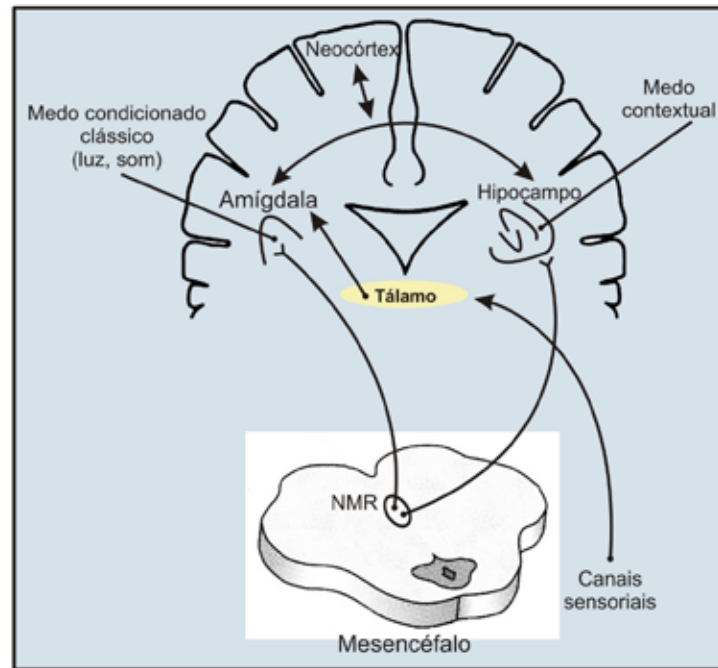


Fig. 6.12 - Diagrama esquemático com algumas vias neurais envolvidas no processamento do medo condicionado contextual (estímulos condicionados polimodais) e do medo condicionado a estímulos unimodais (luz ou som). A principal inervação serotoninérgica do hipocampo provém do núcleo mediano da rafe (NMR). Esta via medeia o medo condicionado contextual. Associações aversivas com estímulos neutros, como o som, se formam na amígdala a partir de vias sensoriais que passam pelo tálamo. Embora a principal inervação serotoninérgica da amígdala tenha origem no núcleo dorsal da rafe, o NMR também envia projeções para ela. A via NMR-amígdala pode mediar associações aversivas com estímulos neutros como a luz, que se formam rapidamente na amígdala.

algumas estruturas, tais como o hipocampo, podem estar mais envolvidas que outras.

Vários estudos clínicos têm indicado o hipocampo como uma estrutura que desempenha um papel específico, embora complexo, nas funções de memória. Lesões cirúrgicas bilaterais do hipocampo ou de suas conexões no homem provocam uma síndrome amnésica característica para eventos recentes com preservação da memória sensorial e terciária. Em vista disto, tem sido sugerido que uma função do hipocampo pode ser a transferência de informações da memória de curto prazo para a memória de longo prazo codificada de forma permanente. Uma outra função associada ao hipocampo é a de atuar como um mapa cognitivo (provavelmente mais espacial do que temporal) do meio ambiente (Fig. 6.11). O hipocampo do hemisfério dominante parece estar relacionado às características visuais do ambiente, e o do hemisfério não dominante com as características espaciais. Nesta função, o hipocampo parece atuar como um detector ou sistema de avaliação de erro que compara os estímulos ambientais com aqueles anteriormente codificados, permitindo assim que as respostas sejam modi-

ficadas de acordo com as alterações ambientais. Em outras palavras, o hipocampo avalia e compara os eventos que ocorrem em um dado momento com a representação têmporo-espacial de eventos passados. Indivíduos que sofreram extirpação bilateral do lobo temporal e, conseqüentemente, do hipocampo não são capazes de reter informações por muito tempo. Em condições especiais, eles podem reter informações por algum tempo somente, à custa de um esforço persistente, como a repetição incessante de uma tarefa que ativaria os módulos neuronais envolvidos com a aprendizagem e a memória. A memória armazenada antes da ablação cirúrgica, entretanto, ainda permanece retida. Como veremos na seção seguinte estes pacientes apresentam uma amnésia anterógrada. Tais pacientes vivem inteiramente com a memória estabelecida antes da operação e com memórias de curto prazo, de pouco tempo de duração; vivem tanto no presente imediato quanto com as experiências armazenadas antes do ato cirúrgico. Com base em estudos de pacientes com lesões bilaterais do lobo temporal, L. R. Squire, da Universidade de Califórnia, em San Diego, postula que estas lesões reduzem primariamente a memória

declarativa ou explícita. A memória não declarativa ou implícita permanece surpreendentemente intacta nos pacientes com lesão hipocampal. Se perguntarmos aos pacientes com lesão hipocampal a que atribuem a melhoria no seu desempenho após treinamento por uma semana de uma determinada tarefa, eles parecem não entender o sentido da pergunta. Em outras palavras, eles aparentam não possuir “consciência” desse aprendizado.

Apesar da grave deficiência de memória, indivíduos com lesão hipocampal não apresentam déficits significativos do intelecto ou da personalidade. Com base nisso, é sugerido que o hipocampo não é o local de armazenamento de informações, mas um canal essencial para o processo de acréscimo das mesmas aos sistemas de memória de longo prazo que estão, por sua vez, distribuídos por diversas áreas do córtex cerebral.

Um papel destacado do hipocampo tem sido relacionado ao armazenamento de informações de natureza aversiva. O hipocampo tem uma função de grande importância na codificação de informações durante a execução de tarefas ou consecução de objetivos. O hipocampo atua na detecção de conflito entre metas ou objetivos concorrentes. Se a avaliação é de que não existe risco ele não interfere na sua execução pelas áreas cerebrais executoras destas tarefas. Se existe conflito o hipocampo age aumentando a valência negativa das informações ou das associações de natureza afetiva. Assim, o aumento na valência negativa dessas associações além de fazer com que os cenários sejam julgados como mais ameaçadores do que realmente são também causa um maior armazenamento ou retenção das associações aversivas a eles associados. Em geral, associações aversivas complexas e polimodais passam pelo crivo da avaliação hipocampal enquanto que a memorização de associações simples ou unimodais se dá através de outras estruturas. Efetivamente, o hipocampo é um local de armazenamento de informações relativas ao contexto — ambiente onde a experiência a ser memorizada ocorre — mas não está envolvido, por exemplo, no armazenamento de informações auditivas de natureza aversiva. Os estímulos contextuais são por sua natureza polimodais enquanto que o som é, obviamente, unimodal. Uma demonstração neste sentido foi feita em um experimento desenvolvido por M. Fanselow, da Universidade da Califórnia. Neste estudo, ratos eram colocados, durante uma sessão-treino, em uma caixa experimental com características bem distintas, por isto chamada de ambiente-contexto. Após oito minutos, um som sinalizava a ocorrência de um choque elétrico nas patas. Os animais eram então separados em quatro grupos que sofriam lesão no hipocampo um, sete, catorze ou vinte e oito dias depois do trei-

namento. Quando eles eram simplesmente recolocados no ambiente-contexto sem som nem choque na sessão-teste, todos os grupos, com exceção do grupo com um dia de lesão, apresentavam sinais característicos de medo (congelamento, defecação, micção, piloereção, etc.). Ao lado disso, todos os grupos, sem exceção, apresentavam esta reação emocional quando eram expostos ao som em uma caixa experimental diferente do ambiente-contexto. Este experimento demonstra que o hipocampo é importante para a transferência de informações contextuais para outras áreas do cérebro, uma vez que os animais do grupo cuja lesão foi feita logo após o treino (um dia) não retiveram estas informações, ou seja apresentaram um déficit de aprendizagem. O armazenamento é temporário, dura menos de uma semana, quando as informações contextuais são transferidas para outras áreas do córtex cerebral. Lembrar que quando a lesão no hipocampo era feita após uma semana, os ratos demonstravam medo quando colocados no ambiente-contexto. Esta estrutura, por outro lado, não parece ser necessária para a transferência para o córtex de informações associadas ao estímulo auditivo condicionado, uma vez que todos os animais apresentavam a reação de medo em presença do som na sessão-teste em uma caixa experimental diferente do ambiente-contexto, independente do tempo entre o treino e a lesão do hipocampo. Recentemente, em um estudo similar demonstramos em nosso laboratório de Neuropsicofarmacologia em Ribeirão Preto que o núcleo mediano da rafe também está envolvido no armazenamento de informações aversivas contextuais. Mais que isto, as vias serotoninérgicas que se projetam desta estrutura para o hipocampo parecem ser as principais mediadoras deste processo de aprendizagem. De modo interessante, o condicionamento aversivo com estímulos neutros unimodais, como a luz ou o som, não aciona os substratos neurais do hipocampo diretamente. Este condicionamento é mediado pela amígdala através de vias que nela se projetam passando pelo tálamo (Fig. 6.12).

O córtex cerebral, como não poderia deixar de ser, desempenha um importante papel na recepção das informações através de seus canais sensoriais, bem como na integração, análise e expressão das respostas às mesmas. Neste sentido, o córtex de associação do lobo frontal parece servir como ponte entre as áreas corticais sensitivas primárias (somestésica, visual e auditiva) e as demais áreas corticais e o hipocampo. Por razões óbvias, o córtex pré-frontal está primariamente implicado na memória operacional ou *working memory*, descrita anteriormente, em virtude de sua relevância para o raciocínio e o planejamento de ações. O córtex frontal participa também de processos de memória com conteúdo emocional através

de sua associação com o circuito de Papez. Do hipocampo, as fibras alcançam o núcleo talâmico anterior e, em seguida, o giro do cíngulo. A partir daí, as fibras se dirigem para as grandes áreas do neocórtex através das fibras de associação. Conjectura-se que nas áreas sensoriais de associação, os mecanismos neurais envolvidos na retenção de informações por períodos curtos de tempo estariam relacionados às conexões sinápticas das áreas corticais com aferentes não límbicos ao passo que as sinapses de aferentes originários do sistema límbico são essenciais para a formação da memória de longo prazo. Esta constatação pode estar associada ao conhecimento comum de que as experiências às quais damos pouca importância não são armazenadas na memória, ao passo que as experiências com forte conotação emocional são facilmente lembradas.

6.5. DISTÚRBIOS DE MEMÓRIA

Dado que a aprendizagem depende do armazenamento de informações, e por conseguinte da memória, vários autores sustentam que ambas são parte de um mesmo processo. Este processo de aquisição, armazenamento e evocação de informações é passível de ser afetado por distúrbios no funcionamento cerebral. Vamos comentar aqui dois destes distúrbios: as amnésias e a deficiência mental.

6.5.1. Amnésias

As amnésias podem decorrer de perturbação do funcionamento cerebral que resultam em perda da consciência. Clinicamente, estes distúrbios podem gerar uma amnésia anterógrada ou uma amnésia retrógrada.

Na *amnésia anterógrada* ocorre perda seletiva da memória para eventos ocorridos após a recuperação da consciência. Resulta da incapacidade de aprender novas informações, isto é, de armazená-las duradouramente e poder a elas recorrer prontamente. Esta interrupção do fluxo de informações é comumente observada em pacientes alcoólatras (pacientes portadores da síndrome de Korsakoff). O prejuízo parece ocorrer no sistema de acréscimo de informações ao sistema de memória, dado que estes pacientes ainda conseguem reter o conteúdo da memória a longo prazo, que já estava armazenada antes do distúrbio, como também não há prejuízo da memória primária, ou seja, eles conseguem reter informações por curtos períodos. O hipocampo parece exercer um papel crítico nesta transferência de informações, uma vez que a lesão bilateral desta estrutura ocasiona uma amnésia com características similares.

Na *amnésia retrógrada* ocorre perda seletiva da memória para eventos ocorridos antes do distúrbio que gerou a perda da consciência. Pode ocorrer após convulsões, traumatismos crânio-encefálicos, apoplexia (acidentes vasculares cerebrais), choques elétricos (terapêuticos ou acidentais) e anestesia. Em geral, esta amnésia se expressa de forma plena para eventos que ocorreram imediatamente antes do trauma e é progressivamente menos severa quanto mais distantes estiverem os eventos a serem lembrados. É lógico que a gravidade da amnésia depende da extensão do traumatismo, podendo durar minutos, horas, dias ou semanas. Na amnésia decorrente de traumas moderados, parte da interferência pode ser devida a problemas nos mecanismos de busca e leitura. Esta conclusão é baseada no fato de que após estes traumas ocorre um retorno gradual da memória aparentemente perdida. Se a interferência ocorresse no sistema primário de armazenamento da memória, um retorno da memória não seria mais possível.

Estas amnésias são reproduzidas nos estudos com animais de laboratório pelo uso de agentes traumáticos, como o choque eletroconvulsivo, ou drogas bloqueadoras da síntese protéica, como a puromicina e a cicloheximida, que deprimem a atividade neuronal. O tempo de comprometimento da memória varia de vários segundos ao tempo de vida do animal, dependendo da associação de vários fatores, tais como a espécie do animal utilizado, o tipo de memória estudado e o nível de aprendizagem requerido, bem como do agente escolhido para induzir o déficit na memória. Por exemplo, o uso de drogas inibidoras da síntese de proteínas, como as já citadas, só afetam o período de consolidação se sua ação ocorrer nas primeiras horas do processo de consolidação. Após algumas horas, estes compostos não mais interferem no processo de retenção de traços.

6.5.2. Deficiência Mental

Deficiência mental é a condição associada a um funcionamento intelectual geral abaixo da média (expresso como leve, moderado, severo ou profundo através da aplicação de testes apropriados de inteligência), que se manifesta no período de desenvolvimento do indivíduo, resultando em prejuízos na sua adaptação ao meio.

O termo “retardo mental” é freqüentemente usado alternadamente com “deficiência mental”. A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem recomendado o termo genérico “subnormalidade mental”, que inclui duas categorias separadas e distintas: retardo mental e deficiência mental. *Retardo mental*, de acordo com a nosologia da OMS, é reservado para

o funcionamento subnormal do cérebro secundário a causas patológicas subjacentes identificáveis, enquanto que *deficiência mental* é freqüentemente usado como um termo aplicado a indivíduos com Q. I. igual ou inferior a 70. Neste último caso, uma patologia não precisa necessariamente estar subjacente ao processo, e fatores como dificuldades de adaptação ao modelo sócio-cultural vigente podem estar implicados. Assim, podem desempenhar papel importante na manifestação dessa condição as dificuldades de aprendizagem na idade escolar e o ajustamento sócio-vocacional deficiente na idade adulta. Atualmente, tem-se preferido referir-se ao deficiente mental como pessoa portadora de necessidades educacionais especiais.

A prevalência da deficiência mental é estimada em cerca de 2% da população, sendo que a maior incidência ocorre na idade escolar entre 10 e 14 anos de idade.

6.5.2.1. Fatores etiológicos: Vinte e cinco por cento dos casos de deficiência mental são reconhecidos como causados por anormalidades biológicas. A deficiência mental associada com elas é geralmente diagnosticada no nascimento ou relativamente cedo na infância, e a gravidade é geralmente de moderada a grave. Por outro lado, anormalidades cromossômicas e metabólicas, tais como a síndrome de Down e a fenilcetonúria, descritas a seguir, são os distúrbios mais comuns na causa do retardo mental.

Antigamente, as crianças com síndrome de Down eram chamadas de mongolóides devido às suas características físicas de olhos oblíquos, nariz achatado, pregas epicânticas (nos cantos dos olhos). Outros sinais físicos incluem hipotonia (redução do tônus muscular), prega única na palma das mãos e língua protrusa. Todos os casais são suscetíveis de ter um filho com síndrome de Down, mas a probabilidade é maior quando a mãe tem mais de 40 anos. A principal anormalidade cromossômica associada à síndrome de Down é a trissomia do cromossomo 21 (três cromossomos 21, ao invés de dois), e a sua incidência representa, aproximadamente, cerca de 10% de todos os pacientes mentalmente deficientes.

A fenilcetonúria resulta de um defeito genético que se transmite como um traço autonômico recessivo simples, que ocorre em aproximadamente em um de cada 15.000 nascimentos. O defeito metabólico básico na fenilcetonúria é uma incapacidade de converter a fenilalanina, um aminoácido essencial, em paratirosina, devido à ausência ou inatividade da enzima hepática fenilalanina hidroxilase, que catalisa a conversão. Um procedimento laborato-

rial simples (ensaio de inibição de Guthrie, teste do pezinho) é rotineiramente utilizado para detectar a fenilalanina no sangue dos recém-nascidos. O diagnóstico precoce, antes dos três meses de idade, acompanhado da implementação de uma dieta restrita em fenilalanina melhora circunstancialmente o desenvolvimento das crianças, que terão uma inteligência normal. O tratamento dietético pode ser interrompido aos seis anos de idade. Para crianças diagnosticadas tardiamente, a instituição da dieta restrita em fenilalanina não influencia o nível de retardo mental, mas melhora o quadro na medida que diminui sua irritabilidade e aumenta sua responsividade social e grau de atenção.

Como mencionado acima cerca de 25% dos casos de deficiência mental estão associados a fatores biológicos. A maior incidência dos casos de deficiência mental ocorre nas classes sócio-econômicas mais baixas. Contribuem para esta incidência fatores biológicos como a subnutrição e ambientais como a privação de estímulos sociais, lingüísticos e intelectuais na primeira infância. Em geral, estas crianças vivem em ambientes familiares instáveis, com mudanças freqüentes, sem o suporte de uma estrutura de bem-estar social adequada. Acrescenta-se o fato de que as mães de tais famílias são freqüentemente analfabetas, sem a possibilidade de fornecer os estímulos necessários para o desenvolvimento sadio da criança. Nenhuma causa biológica pôde ser identificada nos 75% de casos restantes, que manifestam prejuízo intelectual leve. Atenção especial é dada aos fatores pré ou perinatais, como o mau desenvolvimento do cérebro do feto decorrente de doenças crônicas maternas (anemia, hipertensão etc.) e infecciosas (rubéola, sífilis e AIDS) ou, ainda, hipóxia cerebral durante o parto.

6.5.2.2. Interação com outras doenças mentais: A interrelação entre os processos neurais envolvidos na aprendizagem e memória com outros estados neuropsicológicos, como atenção, pensamento, e comportamento emocional, fica evidente quando observamos como transtornos mentais e deficiência mental interagem. Labilidade emocional, egocentrismo e pensamento concreto são freqüentemente vistos em pessoas com deficiência mental e estão relacionados a desajustes do comportamento emocional associados a déficits cognitivos, particularmente dificuldades na formação de conceitos e no pensamento abstrato. A susceptibilidade à manifestação de distúrbios mentais é extremamente alta em indivíduos com deficiência mental, particularmente distúrbios psicóticos e de natureza afetiva, da mesma forma que pacientes que apre-

sentam primariamente estes distúrbios mentais mostram uma tendência a desenvolver alguma forma de deficiência mental.

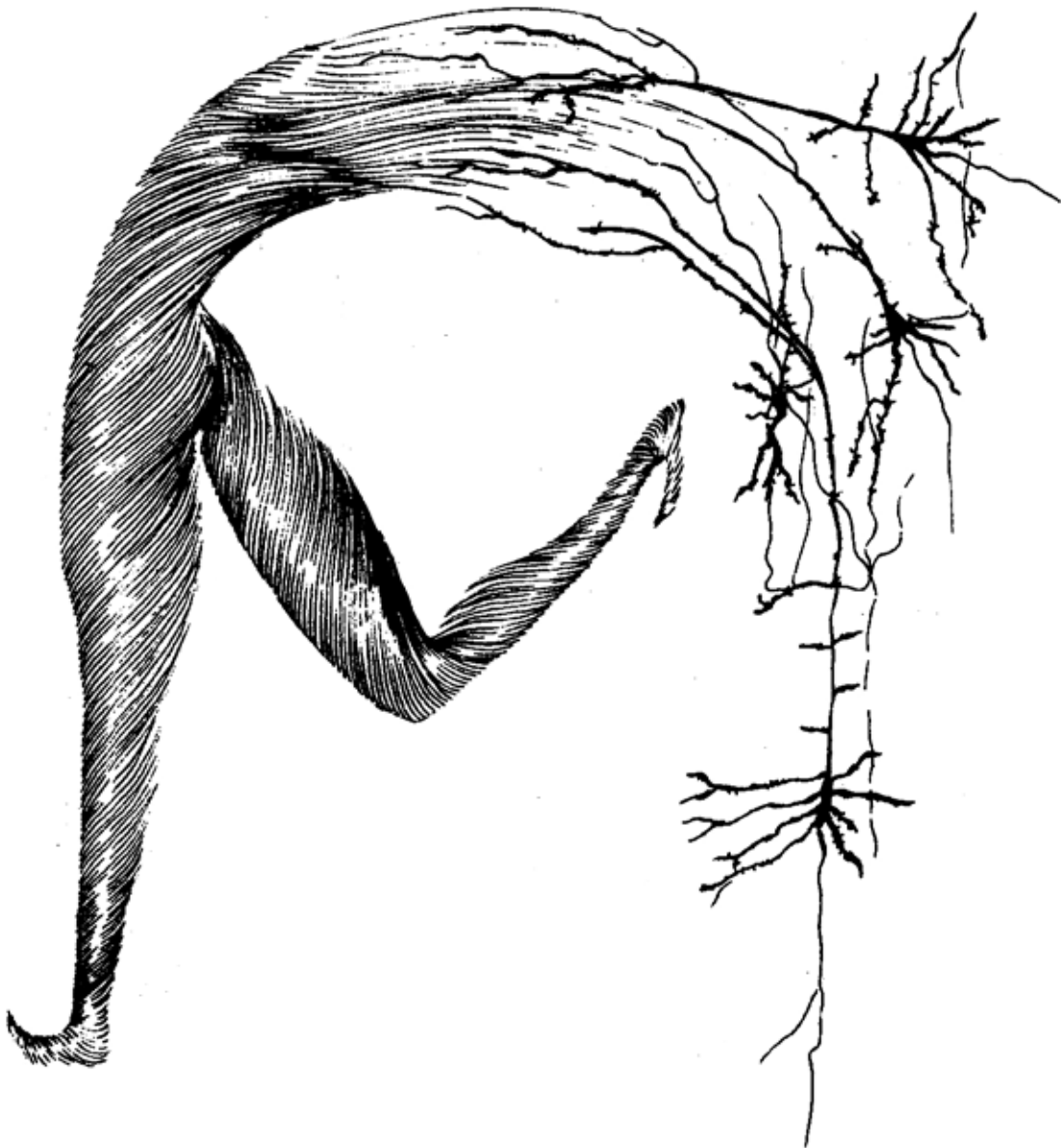
A auto-imagem negativa e a baixa estima são provavelmente aspectos quase universais da personalidade de pessoas com deficiência mental. Os indivíduos com deficiência mental têm consciência de suas limitações, de forma que o conflito entre a sua auto-imagem real e o que imaginam que esperam dele pode ser uma fonte de estresse e ansiedade constante se agravados ainda mais pela dificuldade de comunicação. Esta situação pode gerar isolamento social e a predisposição à depressão e, em alguns casos, à agressividade. Deve ser destacado que muitos indivíduos portadores de necessidades educacionais especiais manifestam uma grande dependência da atenção e do apoio de outras pessoas. Essa situação pode prejudicar o desenvolvimento de uma auto-imagem que resulte na formação de sua identidade.

6.6. BIBLIOGRAFIA

1. Ashton H. Brain systems disorder and psychotropic drugs. New York: Oxford Medical Publications, 1987.
2. Avanzi V, Brandão ML. Activation of somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptors in the median raphe nucleus disrupts the contextual conditioning in rats. *Behavioural Brain Research* 126:175-184, 2001.
3. Bailey CH, Chen M. Morphological basis of long-term habituation and sensitization in aplysia. *Science* 220:91-93, 1983.
4. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long term potentiation. *Nature* 361: 31-39, 1993.
5. Changeux J P. L'homme neuronal. Paris: Librairie Arthème Fayard, 1983.
6. Cohen NJ, Eichenbaum H, Deacedo BS, Corkin S. Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Annals of the New York Academy of Sciences* 444:54-71, 1985.
7. Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. Oxford: Oxford University Press, 2000.
8. Izquierdo I. Consolidation redefined. Em: Brandão ML (Ed). *Neurosciences and Behavior*. Vitória: Gráfica Ufes, 153-174, 1987.
9. Izquierdo I, McGaugh JL. Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behavioural Pharmacology* 11: 517-534, 2000.
10. Kandel FR, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill, 2000.
11. Kaplan HL, Sadock BJ. *Compêndio de psiquiatria*. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 1990.
12. Kim JJ, Fanselow MS. Modality specific retrograde amnesia of fear following hippocampal lesions. *Science* 256: 675-677, 1992.
13. Kolb B. *Fundamentals of human neuropsychology*. New York: W. H. Freeman and Company, 1981.
14. LeDoux J. *Synaptic cleft.: How our brain become who we are*. New York: Penguin Putnam Inc., 2002.
15. Lent R. Pessoas com história: As bases neurais da memória e aprendizagem. Em: Lent R (Ed) *Cem bilhões de neurônios: Conceitos fundamentais de Neurociência*. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 588-617, 2001.
16. McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science* 153:1351-1358, 1974.
17. Merzenick MM, Kaas JH. Reorganization of mammalian somatosensory cortex following peripheral nerve injury. *Trends in Neurosciences* 5:434-436, 1982.
18. Mishkin M, Appenzeller T. The anatomy of memory. *Scientific American* 256: 80-89, 1987.
19. Rosenzweig MR, Breedlove SM, Leiman AL. *Biological Psychology: An introduction to behavioral, cognitive, and clinical neuroscience*. Massachusetts: Sinauer Associates, 537-605, 2002.
20. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 20:11-21, 1957.
21. Squire LR, Kandel ER. *Memory: From mind to molecules*. New York: Scientific American Library, pp. 69-109, 2003.
22. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press, p. 1438-1454, 1999.

CAPÍTULO VII

COMPORTAMIENTO EMOCIONAL



Existe grande concordância na proposição de que emoção e motivação estão estreitamente relacionados. Assim, se definirmos estado motivacional por um impulso ou “drive” que impele o organismo a alguma ação que visa a satisfação de objetivos ou resulta em aumento ou diminuição de um conflito, a emoção seria a consequência de um comportamento motivado, quer tenha ou não cumprido sua finalidade. Na visão de alguns autores, entretanto, a motivação é apenas mais um dos componentes da emoção, ao lado dos componentes endócrino, autonômico, sensorial e motor. De fato, a experiência emocional não é um fenômeno unitário, varia de pessoa para pessoa e é o resultado de vários eventos. No caso mais simples a emoção se expressa por um ato motor, de natureza motivacional, desencadeado por sensações provocadas por estímulos sensoriais do meio onde se encontra o indivíduo. A emoção, entretanto, pode incluir um conjunto de pensamentos e planos sobre um evento que já ocorreu, está ocorrendo ou que vai acontecer e manifestar-se através de expressões faciais características. Ao lado disto, podem ocorrer alterações endócrinas e autonômicas importantes, tais como garganta e boca secas, sudorese nas mãos e axilas, aumento dos batimentos cardíacos e da respiração, rubor facial, tremores das extremidades e, dependendo da intensidade da experiência emocional, incontinência urinária e intestinal.

Uma das definições mais simples de emoção refere-se à manifestação de reações psicomotoras, geralmente acompanhadas de alterações neurovegetativas em resposta a um estímulo ambiental. Se atentarmos para estados como amor, raiva, alegria, culpa, medo etc. observaremos que, além de serem estados emocionais, eles pouco têm em comum. Uma das teorias gerais das emoções sustenta que o elemento comum ligando todas as emoções é que elas representam alguma reação a um “evento reforçador” ou a sinais reforçadores condicionados. Os reforçadores podem atuar como estímulos recompensadores (por exemplo alimento, se o animal está faminto, e água se ele está com sede) ou punitivos (um estímulo doloroso, por exemplo). No primeiro caso, o estímulo “apetitivo” aumenta a probabilidade de emissão futura de resposta com a qual a apresentação do estímulo é contingente. No segundo, o estímulo “aversivo” diminui esta probabilidade. A qualidade específica de uma emoção particular resulta de dois fatores: o tipo particular do evento reforçador envolvido e o conhecimento prévio pelos indivíduos des-

tes eventos. Com base nisto, o medo, por exemplo, pode ser um estado decorrente de um processo punitivo ou, ainda, um estado que leve um indivíduo ou animal a executar uma tarefa para terminar, escapar ou evitar um determinado estímulo aversivo. O medo também pode ser uma forma de reação emocional à ameaça de punição, onde punição pode ser operacionalmente definida como uma redução da probabilidade futura de ocorrência de uma resposta específica como resultado da apresentação de um estímulo para aquela resposta.

7.1. ASPECTOS EVOLUTIVOS

Segundo Darwin, dado o caráter evolutivo do comportamento emocional, a sua compreensão no homem depende, em grande parte, do estudo do comportamento de outros animais (Fig. 7.1). Os fundamentos do estudo científico da biologia das emoções estão delineados no livro “A expressão das emoções no homem e animais” publicado em 1872, onde Darwin, aborda a origem e o desenvolvimento dos principais comportamentos emocionais em homens e animais. Para Darwin as expressões emocionais podem ser compreendidas com base em três princípios:

1) *Princípio da utilidade dos hábitos* — Os animais expressam o significado de suas emoções aos outros animais através de alterações comportamentais características. São inúmeros os exemplos desta situação. Ranger dos dentes e exibição das garras acompanham o ataque às presas. Retração das orelhas na iminência de um ataque defensivo expressa autopreservação. Os chimpanzés e os homens franzem as sobrancelhas indicando desagrado. O bocejo pode indicar tensão, e um meio-sorriso sustentado pode representar temor em resposta a um constrangimento. Existe obviamente um componente genético no curso da evolução das expressões faciais derivando um significado para os outros indivíduos. Assim, a retração dos lábios sobre os dentes pode indicar medo, enquanto a exposição dos dentes pode expressar raiva. A seguir, reproduzimos um relato impressionante sobre o medo, feito por Darwin, que se constitui numa das mais completas descrições psicobiológicas de um estado emocional, existentes na literatura:

“O medo é freqüentemente precedido pelo espanto, e se assemelha tanto a este, que ambos despertam instintivamente os sentidos da visão e da

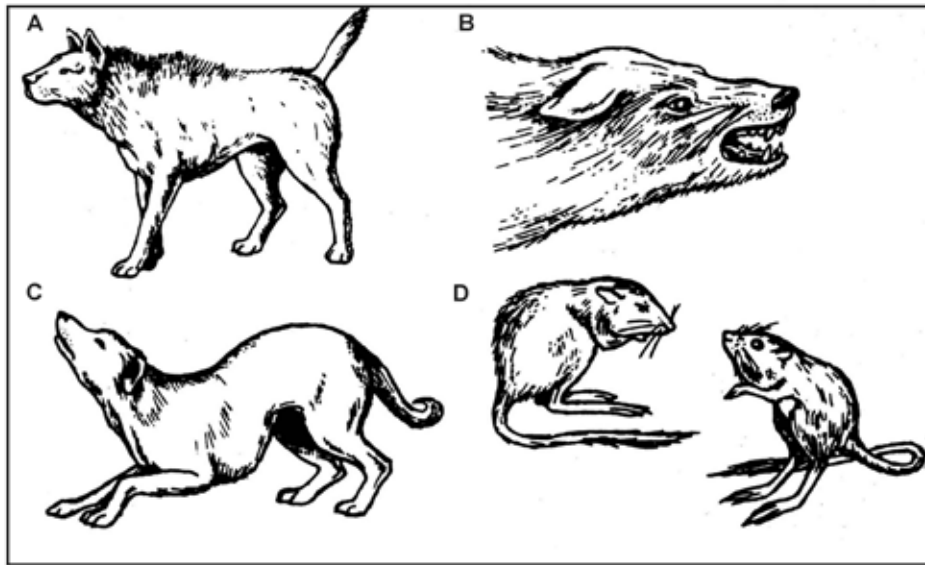


Fig. 7.1 - Expressão de emoções em animais segundo Darwin. A e B: posturas de ameaça representadas por pêlos eriçados, cauda levantadas e exposição dos dentes (princípio da utilidade dos hábitos). C e D: Posturas submissas em cães e ratos contrastando com a postura de ameaça (antítese). (Reproduzido de Gray, 1987, com permissão).

audição. Em ambos os casos, os olhos e a boca ficam totalmente abertos e as sobrancelhas se levantam. O homem amedrontado, a princípio, fica como uma estátua, imóvel e sem respirar, ou instintivamente abaixa-se, para escapar à observação. O coração bate rápida e violentamente, de modo que palpita ou bate contra as costelas; mas é bastante duvidoso se ele trabalha mais eficientemente do que o habitual para enviar maior quantidade de sangue a todas as partes do corpo, uma vez que a pele torna-se instantaneamente pálida, como durante uma vertigem incipiente. Entretanto, esta palidez da superfície do corpo é provavelmente devida, em grande parte ou exclusivamente, ao fato de o centro vasomotor ser afetado de modo a causar a contração das arteríolas da pele. A maneira como a pele é influenciada pela sensação de medo intenso se reflete na forma impressionante e inexplicável com que a transpiração imediatamente brota dela. Esta exsudação é ainda mais surpreendente, na medida que a superfície permanece fria, daí o termo suor frio, mas a seguir as glândulas sudoríparas são convenientemente excitadas para a ação e a superfície torna-se aquecida, os pêlos da pele ficam eretos e os músculos superficiais tremem; juntamente com a ação alterada do coração a respiração se acelera. As glândulas salivares funcionam irregularmente; a boca torna-se seca, abre e fecha com frequência. Tenho também observado que sob medo leve há uma forte tendência a bocejar. Um dos sintomas mais marcantes é o tremor de todos os músculos

do corpo, sendo este freqüentemente visto primeiro nos lábios. Por este motivo, e pela secura da boca, a voz torna-se rouca ou indistinta, ou pode falhar completamente ...”

2) *Antítese* — Nesta condição, dois estados motivacionais opostos em princípio (por exemplo, comportamento agressivo/cordialidade) também se expressam de forma oposta. Uma situação comum em várias espécies, incluindo o homem, é a oposição entre o olhar fixo (significando dominância e iminência de um ataque) e o olhar para baixo (significando submissão).

3) *Ação direta do sistema nervoso central* — Diz respeito aos ajustes fisiológicos que estão envolvidos em um determinado estado emocional, que são preparatórios para o estabelecimento de um curso apropriado de ação. A maioria dos ajustes envolve o sistema nervoso autônomo e o sistema endócrino.

Uma vez estabelecida a memória de um evento aversivo ela se torna relativamente permanente. As memórias emocionais associadas ao medo condicionado são observadas em muitas espécies animais. Os genes determinam expressões comportamentais defensivas similares dentro das espécies e funções defensivas parecidas através das espécies porque os sistemas neurais de defesa estão preservados ao longo da evolução. Assim, comportamentos espécie-específicos para fugir ou evitar o predador ou os estímulos que ameacem a sobrevivência do animal apresentam características comuns ao longo

da escala evolutiva. Sem dúvida, a identificação dessas respostas em vertebrados sugere que os circuitos cerebrais para esta forma de medo são similares em diversas espécies animais. Em razão disso, sabemos hoje que comportamentos de medo são mais eficazmente modificados através da caracterização e do controle das respostas emocionais aos estímulos aversivos do que através de procedimentos voltados para a eliminação da memória emocional. Portanto, respeitadas as características das espécies, os resultados de estudos destes comportamentos em animais inferiores podem ser úteis para a compreensão da neurobiologia do medo no homem. Neste contexto, a biologia molecular torna-se muito importante na medida que precisamos conhecer como os genes contribuem para as diferenças das reações de defesa entre indivíduos aos mesmos estímulos aversivos. Algumas pessoas são excelentes em detectar perigos à sua volta enquanto outras não lhes dão importância. Diferenças de comportamentos de medo entre indivíduos são, em larga medida, devidas à variação genética. Uma melhor compreensão dos mecanismos cerebrais em estudos com animais pode levar os pesquisadores à descoberta de novos tratamentos de distúrbios da ansiedade em homens, tais como ataques de pânico e fobias.

7.2. AJUSTES FISIOLÓGICOS DAS EMOÇÕES

Os ajustes fisiológicos das emoções serão aqui descritos de forma pormenorizada porque a compreensão destes fatores será muito importante para o entendimento de algumas teorias propostas para as emoções, particularmente a teoria da adaptação geral de H. Selye, como veremos mais tarde neste capítulo.

7.2.1. Respostas imediatas

Os principais sinais fisiológicos das emoções são decorrentes da estimulação do sistema simpático, particularmente da medula da glândula suprarrenal. O simpático é ativado em todas as situações de alerta e prepara o organismo para uma ação de emergência como fuga ou luta. Estas alterações caracterizam-se pelo aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, permitindo que o oxigênio seja bombeado mais rapidamente; contração do baço, liberando hemácias para o transporte de oxigênio; redistribuição do suprimento sanguíneo da pele e vísceras para o cérebro e músculos; dilatação dos brônquios e aumento da ventilação pulmonar; dilatação das pupilas para aumentar a acuidade visual e estimulação

do sistema linfático a fim de aumentar os linfócitos circulantes com vistas a reparar danos aos tecidos. A liberação de adrenalina da medula adrenal mimetiza todos os efeitos da estimulação simpática e também resulta em um aumento do metabolismo e da liberação dos estoques de energia. Tudo isto ocorre em um tempo de segundos a minutos. Nas condições de vida moderna, este processo pode ser mais prolongado, uma vez que as situações de perigo não estão sempre associadas à fuga ou luta e sempre levamos algum tempo para raciocinar sobre as possíveis consequências decorrentes da situação de perigo pela qual passamos.

7.2.2. Respostas prolongadas

A ação passa da medula adrenal para o córtex adrenal e para a pituitária anterior, que é a responsável pela ativação do córtex adrenal. A liberação de glicocorticóides do córtex adrenal, que ocorre nestas situações, está sob o controle do ACTH (hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina) que, por sua vez, é controlado por fatores liberadores do hipotálamo. O fator liberador de corticotrofina também promove a liberação de um dos principais ligantes opióides endógenos, a beta-endorfina. Isto pode explicar a analgesia induzida pelo estresse (ver Capítulo VIII) ou pelo estímulo condicionado de medo.

A regulação da liberação de ACTH no hipotálamo é extremamente complexa e envolve a interação de vários fatores diferentes, incluindo os fatores hipotalâmicos que facilitam ou inibem sua liberação, a adrenalina e a noradrenalina (ambas estimulam a liberação de ACTH da pituitária) e vários neuro-hormônios hipotalâmicos, como a vasopressina (secretada por neurônios hipotalâmicos e pela hipófise posterior) (Fig. 7.2).

Controles adicionais de centros superiores envolvem o hipocampo. Esta estrutura contém grande número de receptores glicocorticóides e parece tomar parte na alça de retroalimentação negativa na qual altos níveis de glicocorticóides circulantes inibem a liberação de ACTH. Existem evidências de que modificações no funcionamento deste mecanismo podem estar subjacentes a alguns dos efeitos da experiência com estressores nos estágios iniciais da vida sobre o comportamento emocional adulto.

Os glicocorticóides constituem-se da hidrocortisona, corticosterona e cortisol. Eles promovem a transformação de não-açúcares em glicogênio e aumentam a deposição deste último no fígado. Assim, eles continuam o trabalho iniciado no estágio de alarme, de prover o organismo de fontes de energia rapidamente mobilizáveis. Os glicocorti-

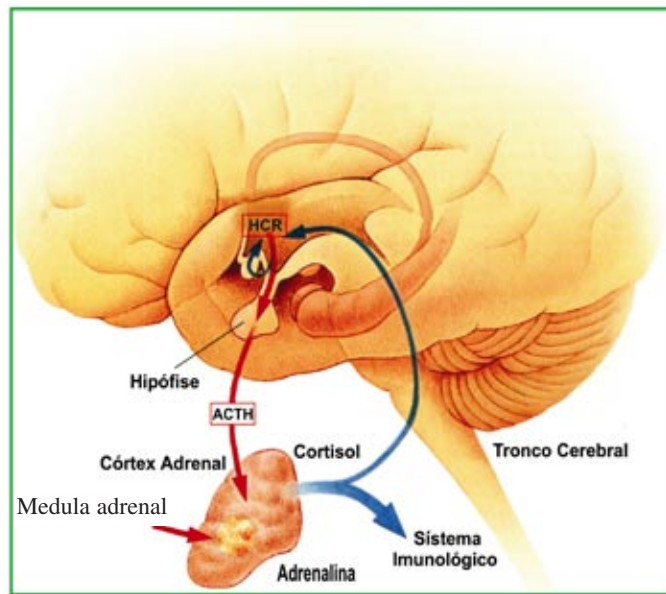


Fig. 7.2 - O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O hipotálamo é estimulado a secretar o hormônio liberador de corticotrofina (HCR) no sistema porta-hipofisário. O HCR estimula a hipófise a secretar hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na corrente sanguínea. O ACTH estimula o córtex das glândulas supra-renais a liberar cortisol, que possui diversas funções fisiológicas importantes no organismo e inibe a liberação continuada de HCR no hipotálamo. Por outro lado, a adrenalina é liberada da medula adrenal em condições estressantes agudas. No estresse crônico, o cortisol além de diminuir a resistência geral do organismo a estímulos aversivos prolongados pode também reduzir a capacidade imunológica do organismo.

cóides também facilitam a reação dos vasos sanguíneos à adrenalina e à noradrenalina, aumentando ainda mais sua ação constritora, se fatores estressantes adicionais ocorrem, o que pode gerar quadros hipertensivos. Outro fator complicador dos efeitos dos glicocorticóides reside na queda da resistência às infecções, associada a seus efeitos antiinflamatórios. Soma-se a isto o fato de que estes hormônios retardam a formação de tecido cicatricial nas feridas, inibem a formação de anticorpos e diminuem o número de leucócitos envolvidos na luta contra o agente infeccioso. Uma observação frequente é a produção de úlceras no estômago e duodeno, face ao papel permissivo dos glicocorticóides aos efeitos corrosivos do ácido clorídrico na mucosa gástrica.

Outras alterações hormonais que ocorrem durante o estresse prolongado dizem respeito ao crescimento corporal e ao metabolismo. Existe uma redução do hormônio somatotrófico e depressão da atividade da glândula tireóide, provavelmente resultante da diminuição da secreção do hormônio estimulante da tireóide. Destaca-se, ainda, a redu-

ção de várias funções orgânicas associadas ao comportamento sexual e reprodutivo. Como já vimos no Capítulo 5, ocorre uma queda na produção de andrógenos, bem como na produção de espermatozoides pelos testículos nos machos. Nas fêmeas, ocorre perturbação ou completa supressão do ciclo menstrual, redução do peso do útero, aumento do número de abortos espontâneos e alterações na lactação. Estas alterações sobre as funções reprodutivas podem ser consequência da redução da secreção pela hipófise anterior dos hormônios gonadotróficos; o FSH (hormônio folículo estimulante) e o LH (hormônio luteinizante), que estimulam os ovários a secretar estrógenos e progesterona e os testículos a produzir espermatozoides e testosterona. Assim, o comportamento emocional influencia decisivamente o desempenho reprodutivo do indivíduo, podendo determinar redução da libido, ou mesmo infertilidade (ver “Comportamento Reprodutivo”, Capítulo IV).

7.3. REGISTRO DE INDICADORES DAS EMOÇÕES

Dado que vários eventos fisiológicos ocorrem durante a expressão do comportamento emocional, o registro destes sinais pode se constituir em um índice do estado emocional do indivíduo:

Resposta galvânica da pele — Registro das alterações da resistência da pele na ponta dos dedos. Durante a excitação emocional, as glândulas sudoríparas nas mãos estão ativas, e os eletrodos detectam a queda da resistência elétrica (ou o aumento da condutividade) na extremidade dos dedos, em decorrência da produção de suor.

Xerostomia (secura da boca) — Conta-se que os chineses usavam este índice para detectar mentiras. Eles faziam perguntas a pessoas suspeitas de haver cometido algum crime, ao mesmo tempo em que lhes faziam comer biscoitos. A dificuldade em engoli-los durante um determinado tempo servia como prova de sua culpa.

Registro poligráfico de respostas cardiovasculares e respiratórias — É sabido que durante estados emocionais existe um aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, respiração e fluxo sanguíneo muscular que podem ser registrados simultanea-

mente através dos canais de um polígrafo ou de uma interface de um computador.

Teste do campo aberto — O campo aberto foi um dos primeiros meios utilizados na tentativa de selecionar animais com diferentes níveis de medo (Carl Hall, década de 30). O campo aberto consiste de uma arena circular acima da qual é montada uma bateria de lâmpadas e alto-falantes de forma que o animal é exposto simultaneamente à luz e a ruídos fortes. Na situação mais comum, é medido o número de bolos fecais do animal numa relação direta com o seu estado emocional. A ambulação, por outro lado, é reduzida neste teste.

Condicionamento Pavloviano — O congelamento (“freezing”) tem se tornado um dos índices de medo mais comumente utilizados atualmente em laboratórios de neurociência comportamental voltados para o estudo da ansiedade. É medido o tempo que os animais permanecem imóveis quanto expostos a estímulos neutros (como um som, uma luz ou o próprio contexto experimental) que se tornam condicionados após pareamento prévio com um estímulo aversivo incondicionado (um choque moderado nas patas, por exemplo). Neste caso, o som e a luz são considerados estímulos explícitos, discretos devido a sua natureza unimodal, ao contrário do contexto, que é, obviamente, polimodal.

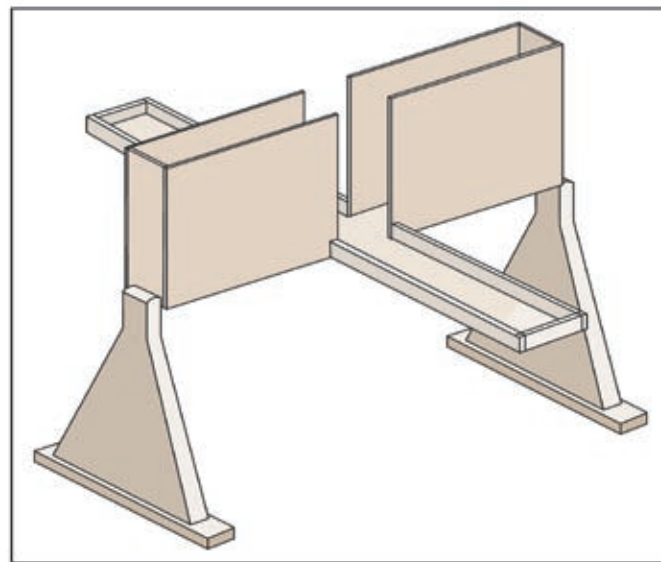


Fig. 7.3 - O teste do labirinto em cruz elevado tornou-se um dos modelos animais de medo e ansiedade de grande popularidade atualmente. A sua utilização nos laboratórios de psicobiologia tem permitido selecionar (*screening*) drogas ansiolíticas e estudar seus mecanismos de ação. Além disso, o seu uso associado a procedimentos de lesão de vias ou estruturas cerebrais bem como a procedimentos de microinjeção de drogas em regiões específicas do SNC tem sido uma ferramenta valiosa no estudo da neurobiologia da ansiedade.

Condicionamento instrumental de respostas autonômicas — Evidências têm se acumulado, mostrando que os animais são capazes de controlar eventos autonômicos durante estados emocionais. Experimentalmente, esta técnica tem sido utilizada para treinar coelhos a aumentar ou diminuir o fluxo sanguíneo em suas orelhas através da aplicação de uma estimulação intracraniana reforçadora toda vez que o fluxo sanguíneo na orelha varia na direção desejada pelo experimentador. Em homens, esta técnica é chamada de *biofeedback*, visto que ao indivíduo é dada a possibilidade de monitorar suas respostas fisiológicas. Por exemplo, quando o indivíduo está aprendendo a controlar sua resposta galvânica, ele observa um medidor que lhe sinaliza o nível de suas respostas. A técnica de *biofeedback* tem sido útil para tratamento de indivíduos com cefaléia tensional ou outras doenças resultantes de distúrbios do funcionamento do sistema nervoso simpático.

Labirinto em cruz elevado — Este aparelho, construído em madeira ou em acrílico, é suspenso a 50 cm do assoalho (Fig. 7.3). Consiste de dois braços abertos e dois fechados dispostos de forma que os fechados se opõem aos abertos. A medida da atividade exploratória dos animais no labirinto

demonstra que eles preferem os braços fechados. A inibição em entrar nos braços abertos reflete o medo que os animais demonstram por espaços abertos e pela altura, e pode estar relacionado ao nível de “ansiedade”, vivenciado pelos mesmos. Drogas ansiolíticas, como os benzodiazepínicos reduzem o conflito gerado pela necessidade de explorar ambientes novos e a esquiva de espaços abertos. O resultado disso é o aumento do número de entradas e do tempo de permanência nos braços abertos, enquanto que drogas ansiogênicas, como o pentilenotetrazol, reduzem estes parâmetros porque aumentam o conflito. Atualmente, este teste tem se tornado mais refinado com a inclusão de novas medidas etológicas, como o “mergulho da cabeça”, “exploração da extremidade do braço aberto”, “estiramento” e outros itens comportamentais que medem aspectos específicos da “ansiedade” como a avaliação de risco (Fig. 7.3).

7.4. TEORIAS DAS EMOÇÕES

A emoção tem sido objeto de várias teorias que vem sendo formuladas desde fins do século passado. Compreensivelmente, nenhuma delas aborda

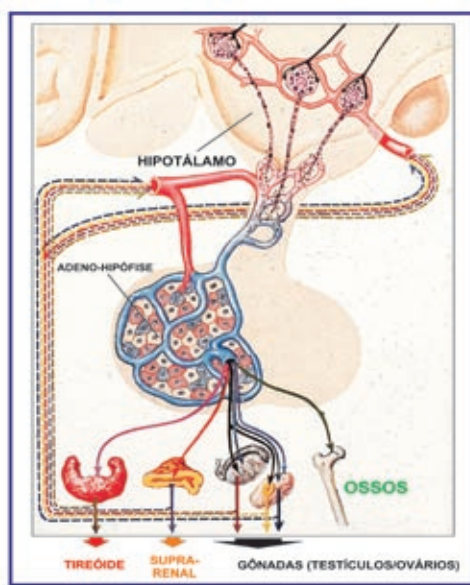


Fig. 7.4 -A regulação hormonal do funcionamento da tireóide, glândulas sexuais, suprarrenal ou do crescimento dos ossos está sob influência direta do eixo hipotálamo-hipofisário. O estresse pode determinar alterações nesta regulação ocasionando prejuízos na homeostasia e no crescimento. O tratamento farmacológico de certos distúrbios psicossomáticos decorrentes do estresse prolongado, por exemplo com o agente anti-hipertensivo propranolol, causa secundariamente redução dos níveis de ansiedade do indivíduo. Esta constatação apóia, em certa medida, a teoria de James-Lange.

todos os aspectos das emoções. Em geral, elas foram desenvolvidas com base em um ou alguns aspectos das emoções de forma que estudar estas teorias pode nos oferecer elementos importantes para o estudo da neurobiologia da ansiedade. Vejamos as principais teorias.

7.4.1. Teoria de James-Lange

No início do século passado, William James, psicólogo americano e Carl Lange, dinamarquês, propuseram independentemente uma teoria relacionando eventos fisiológicos a estados emocionais. Segundo eles, as emoções consistem da percepção

das alterações fisiológicas desencadeadas pelo estímulo emocional. O ponto básico desta teoria estabelece que a resposta emocional precede a experiência emocional, ou seja, o cérebro necessita primeiro ler a reação do organismo ao estímulo antes de expressar o comportamento emocional. Assim, por exemplo, sentir medo é perceber as alterações autonômicas (taquicardia, piloereção etc.) provocadas pelo estímulo emocional. Na época, pouco era conhecido das interações entre eventos neurais e comportamento, de forma que se acreditava que o comportamento emocional pudesse ser integrado em nível somático. Assim, se incluirmos no escopo desta teoria os eventos

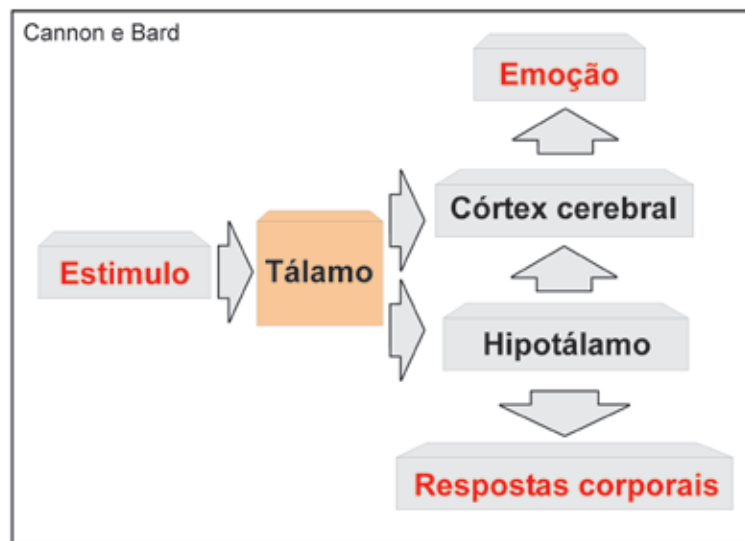


Fig. 7.5 -Teoria de Cannon-Bard. As respostas emocionais são reguladas pelo sistema nervoso simpático. A ativação deste sistema ocorre de maneira uniforme, independente do estímulo emocional e como resultado de comandos originados no cérebro. Segundo Cannon e Bard o comportamento emocional é elaborado inteiramente no cérebro e não requer que as respostas corporais sejam primeiro “lidas” pelo cérebro antes da expressão da emoção, como sugerido por James-Lange. A ênfase exagerada dada ao tálamo por esta teoria foi, posteriormente, reduzida por evidências obtidas em vários outros estudos.

fisiológicos controlados pelo sistema nervoso motor, esta teoria pode ser vista como um paradoxo: “nós sentimos medo porque corremos e não corremos porque estamos com medo”. Ainda seguindo esta interpretação poderíamos dizer que estamos tristes porque choramos. Assim, segundo esta teoria, a cada emoção particular (medo, raiva, prazer etc.) deve corresponder diferentes respostas fisiológicas. Em certa medida, é provável que a percepção das respostas autonômicas possa acentuar a sensação de ansiedade, uma vez que drogas bloqueadoras autonômicas (por exemplo, o propranolol, uma droga bloqueadora de receptores beta-adrenérgicos usada como droga anti-hipertensiva) aliviam a ansiedade. Além

disto, manifestações neurovegetativas exageradas e persistentes podem provocar, em certas pessoas suscetíveis, distúrbios em funções e órgãos periféricos, resultando em doenças psicossomáticas, tais como a asma brônquica, hipertensão arterial, isquemia do miocárdio, úlcera duodenal e colite ulcerativa (Fig. 7.4). A título de informação adicional os efeitos ansiolíticos do propranolol têm também sido atribuídos a uma ação facilitadora da atividade serotoninérgica em estruturas do tronco encefálico envolvidas com a organização do comportamento defensivo, como veremos com detalhes no final desse capítulo.

7.4.2. Teoria de Cannon-Bard

Em 1928, Walter Cannon e Phillip Bard discordaram da teoria de James-Lange com base no fato de que os animais com lesões da medula espinhal e vagotomizados ainda manifestavam reações emocionais. Além disto, segundo suas observações, as alterações fisiológicas são similares, independentemente do tipo de emoção que o indivíduo experimenta, seja raiva, medo ou comportamento agressivo. Estes autores admitiam, portanto, que a experiência emocional resulta da ativação de circuitos no SNC. Postularam a *teoria talâmica das emoções*, segundo a qual as emoções seriam coordenadas ao nível do tálamo e se manifestariam através do hipotálamo. (Fig. 7.5). O córtex também receberia informações do tálamo. A importância desta teoria residia no fato de implicar os mecanismos diencefálicos na elaboração de processos emocionais. Entretanto, à luz do conhecimento atual, faltam evidências concretas que associem a experiência emocional à exceção da dor, com substratos neurais localizados no tálamo. Por outro lado, deve ser observado que implicar o hipotálamo no processamento do comportamento emocional na época em que a teoria foi formulada já representava um grande avanço.

7.4.3. Teoria da ativação de Lindsey

Esta teoria procura explicar as reações emocionais através de uma ativação cortical seletiva. Esta ativação seria originada no sistema ativador reticular ascendente (SARA), aonde os impulsos somáticos e viscerais que chegam ao SNC seriam integrados (Fig. 9.2, no Capítulo IX). O hipotálamo, segundo Lindsey, seria a sede primária da organização da expressão emocional, mas destaca o papel essencial do SARA no reconhecimento dos impulsos geradores das emoções. Um papel regulador deste sistema sobre o comportamento emocional não pode ser descartado, uma vez que, como veremos no Capítulo 9, animais com lesões do SARA tornam-se sonolentos, apáticos e não-emotivos. Uma falha desta teoria foi a de conferir um papel exagerado ao SARA como regulador do comportamento emocional. Hoje sabemos que estruturas como o hipotálamo contém seus próprios sistemas de ativação.

7.4.4. Teoria cognitivo-fisiológica

Esta teoria concilia as teorias de James e Cannon na medida em que propõe que a experiência emocional deriva de mecanismos periféricos e centrais e

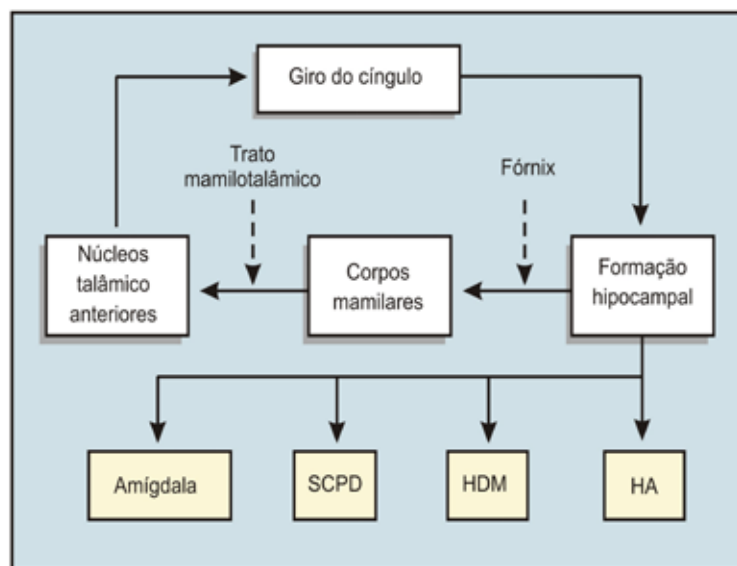


Fig. 7.6 - Circuito de Papez. As influências corticais são dirigidas para o hipotálamo através de conexões do giro do cíngulo à formação hipocampal. A informação processada pelo hipocampo desce pelo fórnix aos corpos mamilares do hipotálamo. O hipotálamo informa o giro do cíngulo da integração do comportamento emocional através de projeções que formam sinapses nos núcleos talâmicos anteriores. Conhecidas conexões anatomo-funcionais como a amígdala, substância cinzenta periaquedutal dorsal (SCPD), hipotálamo dorsomedial (HDM) e hipotálamo anterior (HA) estão também indicadas.

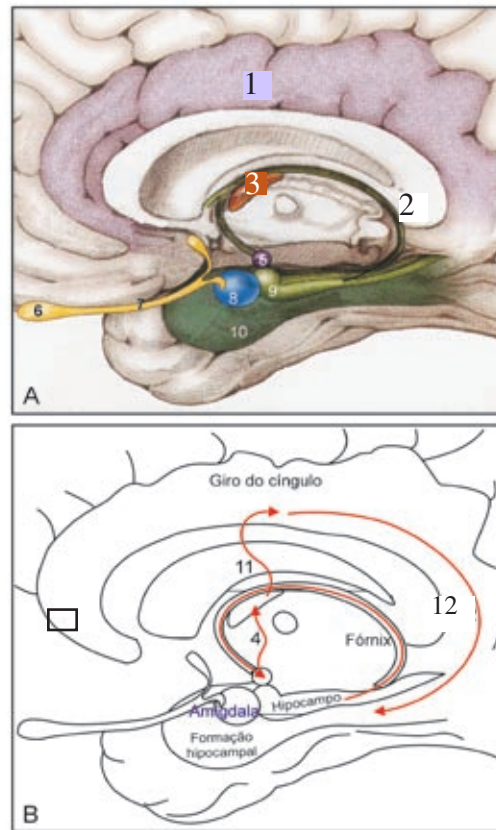


Fig. 7.7 - As múltiplas conexões entre as estruturas que compõem o sistema límbico. 1 — Giro do cíngulo. 2 — Fórnix. 3 — Núcleo anterior do tálamo. 4 — Trato mamilotalâmico. 5 — Corpo mamilar. 6 — Bulbo olfatório. 7 — Estria olfatória. 8 — Amígdala. 9 — Hipocampo. 10 — Formação hipocampal. 11 — Conexões tálamo-corticais. 12 — Conexão cortico-hipocampal.

fisiológicas que ocorrem durante as emoções (sudorese, taquicardia etc.) informam o cérebro que existe uma ativação do meio interno. Dependendo do contexto físico e social em que ela ocorre e também da nossa experiência passada em lidar com essas situações nós rotulamos este estado emocional como medo, amor, alegria, raiva ou tristeza.

A interpretação cognitiva ou a representação no cérebro do que ocorre nos meios interno e externo durante uma situação particular que vivenciamos, associada a mecanismos de memória, determinam nosso estado emocional.

7.4.5. Teoria de Papez

Em 1937, J. W. Papez levantou a hipótese de que as estruturas do lobo límbico constituiriam o substrato neural das emoções. O conceito de sistema límbico deriva da idéia de um lobo límbico (do latim *limbus*, “margem”), um termo introduzido por Pierre Broca para caracterizar os giros corticais filogeneticamente primitivos que formam um anel em torno do tronco cerebral. Nesta época, o

conceito de lobo límbico incluía o giro para-hipocampal, o giro do cíngulo, o giro subcaloso (continuação anterior e inferior do giro do cíngulo) e o córtex subjacente à formação hipocampal. Mais tarde, Papez foi influenciado por experimentos que sugeriam que o hipotálamo desempenha um papel crítico nas emoções e pela noção de que as emoções têm um componente cognitivo e, portanto, a experiência subjetiva da emoção requer a participação do córtex, enquanto que a expressão das emoções recruta circuitos hipotalâmicos.

O *Circuito de Papez* foi a resposta à pergunta de como os centros corticais superiores comunicam-se com o hipotálamo. De acordo com este esquema, as influências corticais são enviadas para o hipotálamo através de projeções do giro do cíngulo para a formação hipocampal (Fig. 7.6). O hipocampo processa a informação que chega e a projeta via fórnix para os corpos mamilares do hipotálamo. O hipotálamo, por sua vez, fornece informações ao tálamo através do trato mamilotalâmico e daí ao giro do cíngulo. Do giro do cíngulo, a atividade neural representando os

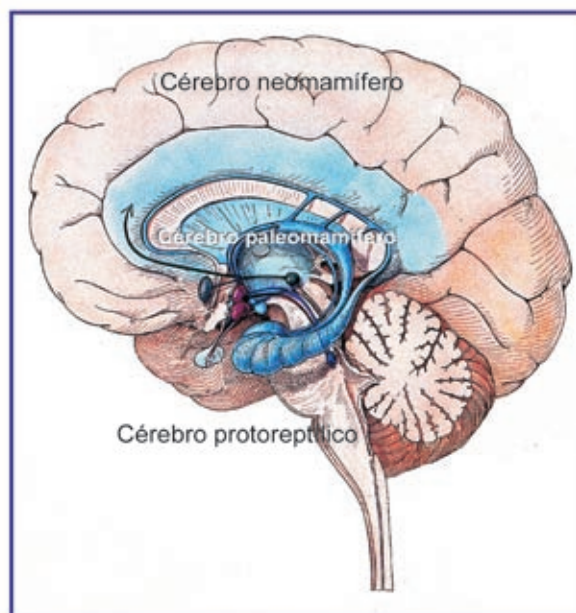


Fig. 7.8 - O cérebro triuno. Este modelo considera a existência de sistemas neurais hierarquicamente organizados no cérebro dos mamíferos. O sistema límbico (cérebro paleomamífero, representado em azul) atua de forma organizada com os outros dois sistemas neurais do cérebro; além de elaborar o comportamento emocional, ele modula a atuação do cérebro protoreptílico, voltado para funções comportamentais primitivas como busca de alimento, abrigo, cuidados com a prole e dominância social. Por sua vez, o sistema límbico está sob a influência do cérebro neomamífero, que realiza uma análise não-emocional do meio externo, faz cálculos e gera expectativas e abstrações.

processos emocionais passaria a outras regiões corticais onde “acrescentaria um colorido emocional a outros processos psíquicos”. A idéia de um circuito neural no cérebro como base anatômica das emoções ganhou fácil aceitação, sobretudo devido à predominância do pensamento freudiano na década de 30, que já sinalizava a importância de processos cerebrais na expressão do comportamento emocional. Assim, a noção de que as emoções e instintos eram gerados em estruturas mais primitivas do sistema límbico, e que a experiência subjetiva e a consciência dependiam do córtex, casava-se bem com a psicologia freudiana.

O conceito de sistema límbico foi ulteriormente expandido por Paul McLean para incluir outras regiões do hipotálamo, a área septal, o núcleo *accumbens* (parte do estriado) e áreas neocorticais como o córtex orbitofrontal. Ainda incluídos no sistema límbico estão a amígdala e o subículo (estrutura de matéria cinzenta interposta entre o córtex primitivo do hipocampo e o tecido neocortical do córtex temporal). Sabe-se, hoje, que o subículo constitui a origem das fibras do fórnix que inervam o hipotálamo (Fig. 7.7).

Para McLean, o funcionamento do sistema límbico não ocorre independentemente da atividade das demais partes do cérebro. Para compreender a organização neural do cérebro responsável pelos

diversos comportamentos ele propôs três divisões do cérebro com base na anatomia comparativa, neuroquímica e teoria evolutiva. Este modelo considera que existem três tipos de sistemas no cérebro dos mamíferos (cérebro triuno): cérebro protoreptílico, cérebro paleomamífero e o cérebro neomamífero (Fig. 7.8).

Cérebro protoreptílico: eixo fundamental do sistema nervoso central: medula espinhal, tronco encefálico, diencéfalo e núcleos da base. Responsável por comportamentos estereotipados baseados em memórias e aprendizagem ancestrais.

Cérebro paleomamífero: sistema límbico (substrato neural das emoções): hipocampo, amígdala, hipotálamo, estruturas periventriculares. Responsável por mecanismos básicos associados ao autoconhecimento e às condições internas do corpo.

Cérebro neomamífero: córtex cerebral (principalmente o córtex frontal), proeminente em primatas. Responsável pelas funções cognitivas, análise do meio externo.

Esta divisão funcional do encéfalo é, na realidade, a base de um modelo conceitual que nos permite analisar as atividades do sistema límbico e das demais estruturas do encéfalo de maneira integrada.

7.4.6. Síndrome da adaptação geral

Segundo esta teoria proposta por H. Selye existe uma adaptação do organismo a estímulos prolongados (Fig. 7.9). Após uma fase inicial denominada “reação de alarme” ocorre um “estágio de resistência” quando a resistência ao estímulo desencadeador ou inicial é aumentada, mas a resistência a qualquer outro estímulo subsequente é reduzida. Como vimos anteriormente na seção sobre ajustes fisiológicos das emoções o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) exerce um papel essencial na reação dos indivíduos aos estímulos emocionais. Na fase de resistência, o processo conduzido pela medula adrenal passa ou é transferido para o córtex adrenal e para a pituitária anterior com a liberação de glicocorticóides, hormônios que favorecem o metabolismo glicídico e que apresentam propriedades antiinflamatórias. Os animais mantidos sob estresse continuado apresentam as glândulas supra-renais bastante desenvolvidas. Uma secreção cortical excessiva pode causar ou agravar doenças como hipertensão e distúrbios cardíacos. Úlceras gástricas também podem ser produzidas por influência de fatores psicológicos como conflitos, emoções e estresse. Experimentalmente, úlceras psicogênicas podem resultar da exposição de animais de laboratório a paradigmas de conflito. Se o estresse continua, o estágio de resistência é substituído pelo estágio final de “exaustão”, quando as secreções corticais da supra-renal caem abaixo do normal, causando ou agra-

vando doenças como o reumatismo e a artrite. Nesta fase ocorre um declínio dramático da resistência do organismo a todas as formas de estresse

Uma nova interpretação da teoria de Selye foi recentemente formulada por Bruce McEwen da Universidade Rockefeller em Nova Iorque, com base em evidências que mostram que nem todos os tipos de estressores provocam a mesma resposta estereotipada. Em outras palavras, as respostas do eixo HPA variam em função do tipo de estressor a que o indivíduo é exposto. Assim, diferentes estressores promovem respostas fisiológicas distintas quanto a regulação neuroquímica bem como na reatividade do organismo conforme o sexo do indivíduo. Além disso, sabemos atualmente que os mediadores do estresse podem ter efeitos protetores ou prejudiciais ao indivíduo dependendo do seu curso temporal, de forma que ao invés de uma exaustão de neurotransmissores é a exposição prolongada a eventos aversivos que pode ser deletéria ao organismo. Em conformidade com essa abordagem foram cunhados os termos *alostasia* e *sobrecarga alostática* com o intuito de prover uma definição menos genérica para a palavra estresse. Ao mesmo tempo, permite uma melhor compreensão de como os efeitos protetores e adaptativos essenciais dos mediadores fisiológicos que mantêm a homeostasia também estão envolvidos nos efeitos

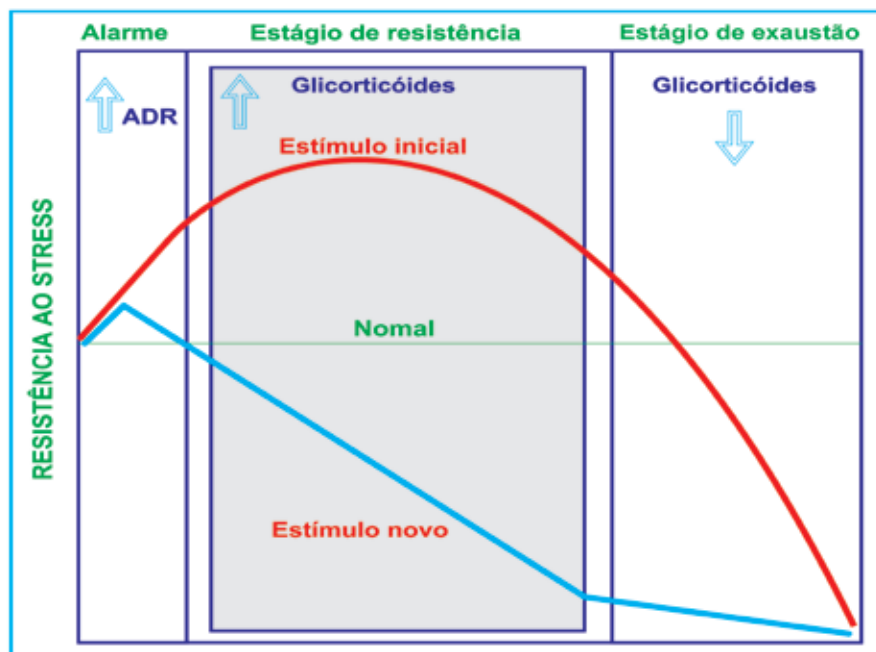


Fig. 7.9 - Síndrome da adaptação geral de Selye. Durante o estágio de resistência, a oposição aos efeitos do estímulo que desencadeou o estresse provoca uma queda da resistência a qualquer outro estímulo estressante que venha a ocorrer. A exposição prolongada ao estresse resulta, numa fase tardia, na queda da resistência a todo e qualquer estímulo.

cumulativos da exposição aos eventos rotineiros do dia-a-dia quando não se lida adequadamente com eles. O conceito de alostasia implica na alteração, dentro de certos limites, de variáveis fisiológicas de forma a permitir a adaptação do indivíduo a seu meio. É necessário distinguir os sistemas essenciais que devem se manter estáveis como a tensão de oxigênio, pH e temperatura corporal dos sistemas que alcançam a estabilidade através de mudanças, que variam em função das condições do meio. Estas variáveis são referidas como “estados alostáticos” que resultam da produção excessiva de certos mediadores para equilibrar a produção inadequada

de outros. Alguns exemplos desses estados são hipertensão crônica, desequilíbrio na ritmicidade do cortisol, privação de sono ou produção de citocinas em processos inflamatórios. Estes estados alostáticos, portanto, referem-se a alterações adaptativas de mediadores primários (glicocorticóides, por exemplo) que integram processos energéticos e comportamentais em resposta a desafios ambientais, tais como interação social, doença, poluição e predadores. Eles são mantidos por curtos períodos. Por outro lado, a sua persistência por períodos longos ou a ocorrência de fatores imprevisíveis podem precipitar a sobrecarga alostática que se confunde com a fase de exaustão do modelo de Selye.

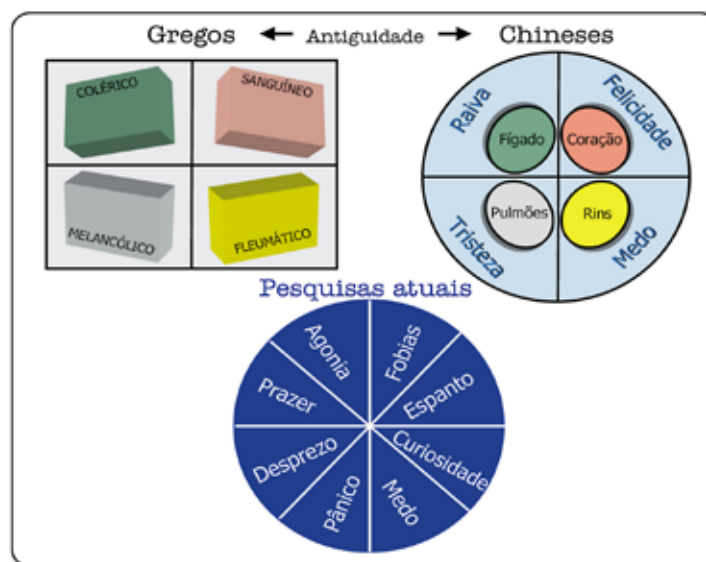


Fig. 7.10 - Diagrama com os tipos de emoções segundo os gregos e chineses da antiguidade (acima). Atualmente, dentro do amplo espectro das emoções reconhecidas no homem os estudos da representação neural no SNC avançaram bastante para aquelas indicadas abaixo.

7.5. SUBSTRATO NEURAL

Os gregos antigos distinguiam quatro temperamentos básicos na natureza humana: colérico, sanguíneo, melancólico e fleumático. Os médicos chineses da antiguidade também acreditavam que os seres humanos experimentam quatro emoções básicas — felicidade, raiva, tristeza e medo —, as quais estariam associadas às atividades do coração, fígado, pulmões e rins, respectivamente. As taxonomias mais modernas das emoções humanas consideram um espectro bem mais amplo incluindo prazer, surpresa, agonia, curiosidade, desprezo e pânico. Com as pesquisas psiconeurais atuais é possível delinear circuitos emocionais no cérebro para pelo menos algumas delas, tais como medo, raiva, prazer (recompensa) e pânico. De qualquer forma,

está claro que as emoções podem ser representadas coerentemente em um nível neural, e a compreensão científica de todas elas virá naturalmente com o desenvolvimento das pesquisas psicobiológicas. (Fig. 7.10)

As bases anatômicas do comportamento emocional estão localizadas no sistema límbico, onde se destaca o papel do hipotálamo (Figs. 7.6 e 7.7). De fato, inúmeras são as evidências indicando que a estimulação do hipotálamo produz efeitos autonômicos, endócrinos e motores que se assemelham àqueles observados em vários estados emocionais, sugerindo que esta estrutura coordena e integra as emoções. Realmente, tem sido demonstrado em estudos com lesão que diferentes núcleos hipotálamicos podem estar associados a comportamentos emocionais específicos. Enquanto a lesão do núcleo hipotálamico lateral provoca amansamento, a sua

estimulação induz raiva. Por outro lado, animais com lesão do hipotálamo medial tornam-se bastante excitáveis e apresentam respostas agressivas com facilidade. Lembrem-se que, como comentamos nos Capítulos IV e V, animais com este tipo de lesão apresentam também alteração no comportamento sexual e obesidade. Neste capítulo, vamos analisar as bases neurais do comportamento emocional como manifestação do medo (por extensão, da ansiedade e do pânico), da agressão (e seus correlatos da raiva) e do prazer (associado à recompensa).

7.5.1. Medo

Já vimos que muito do que sabemos hoje sobre a neurobiologia do medo deve-se aos trabalhos clássicos de Cannon, Bard e Papez realizados no início do século passado. De grande importância neste campo estão também os experimentos pioneiros de W. R. Hess e M. Brugger, em 1943, mostrando que a estimulação elétrica do hipotálamo medial possui propriedades aversivas, uma vez que animais com eletrodos implantados nesta região aprendem a desligar a estimulação elétrica da mesma. Avanços significativos ocorreram no final da década de 70 e início da década de 80, com estudos sobre a organização do medo incondicionado em resposta ao perigo iminente

que leva o animal à fuga ou à luta. Neste período, inúmeras evidências foram obtidas, muitas delas oriundas de pesquisas realizadas em laboratórios brasileiros, indicando que existe no SNC um sistema neural de aversão que pode ser acionado por choques, sons intensos ou estímulos ameaçadores. Além do hipotálamo medial, estes trabalhos mostraram que a estimulação elétrica da substância cinzenta periaquedutal dorsal (SCPD) também produzia comportamento de fuga. Observou-se ainda que a estimulação dessas estruturas podia causar comportamento de fuga ou de agressão defensiva dependendo das condições ambientais; quando a fuga é possível esta resposta prevalece sobre as demais. Se, por outro lado, existe condição para uma defesa ativa a agressão defensiva é a resposta predominante. Os mecanismos associados à resposta de defesa incondicionada estão associados ao chamado sistema de fuga/luta ou *sistema cerebral aversivo*, que é representado pelo hipotálamo medial, pela SCPD e pela amígdala. A estimulação elétrica destas estruturas produz um padrão típico de respostas caracterizado por uma atividade motora intensa acompanhada de saltos junto de reações neurovegetativas como aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, da respiração, piloereção, micção, defecação e exoftalmia.

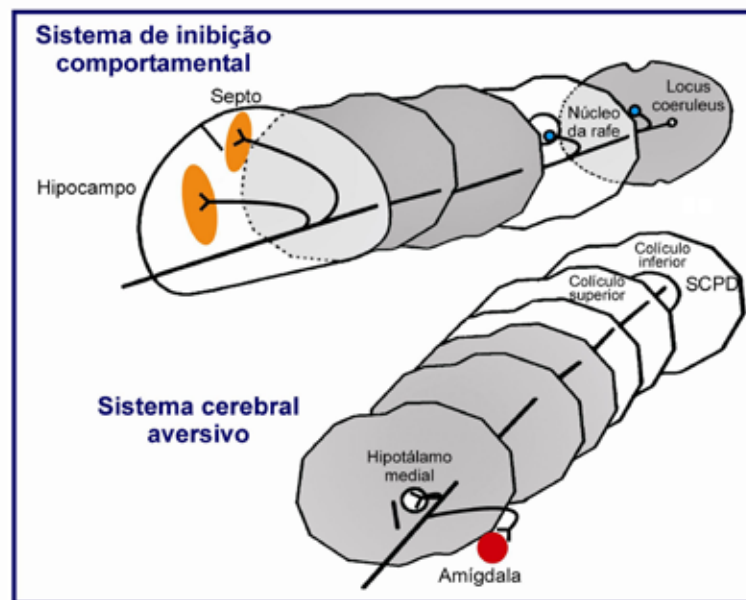


Fig. 7.11 - Representação esquemática do sistema cerebral aversivo e do sistema de inibição comportamental. O sistema cerebral aversivo responde a estímulos incondicionados de medo com o comportamento de fuga ou luta acompanhado de respostas neurovegetativas como aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e sudorese. SCPD = substância cinzenta periaquedutal dorsal.

O conjunto de respostas descritas acima caracteriza o que conhecemos como uma reação de defesa que normalmente acompanha os estados aversivos característicos do medo e, por extensão, da ansiedade. O funcionamento do sistema cerebral aversivo pode também estar relacionado aos ataques de pânico. As primeiras evidências nesta direção vieram de estudos clínicos que mostravam que a estimulação elétrica da SCPD em pacientes neurocirúrgicos provocava fortes sensações de medo, pavor e morte iminente. As respostas incondicionadas de medo são, em geral, resistentes à ação ansiolítica dos tranquilizantes menores da mesma forma que os distúrbios de pânico. Entretanto, altas doses de drogas ansiolíticas, como os benzodiazepínicos, injetadas através de microinjeções cerebrais na SCPD deprimem o funcionamento do sistema cerebral aversivo, inibindo as consequências aversivas da estimulação elétrica destas estruturas. Em apoio disto estão as evidências de que a microinjeção de clordiazepóxido no interior da SCPD aumenta o limiar de intensidade de corrente elétrica necessária para produzir fuga quando aplicada a esta região. O mesmo efeito foi produzido pela injeção local de pentobarbital e de GABA (o principal neurotransmissor inibitório do SNC), enquanto que a microinjeção de antagonistas de GABA, como a bicuculina e a picrotoxina, desencadeava um comportamento de fuga similar àquele produzido pela

estimulação elétrica sugerindo que este sistema está sob a influência inibitória tônica do GABA. Ao lado disto, mecanismos serotoninérgicos e opióides também modulam o funcionamento do sistema cerebral aversivo, só que de uma maneira fásica, uma vez que a microinjeção de antagonistas de receptores serotoninérgicos ou opióides não induz o comportamento de fuga, como o fazem os antagonistas de receptores GABAérgicos. Vale lembrar que um controle é fásico quando só se manifesta na presença do estímulo aversivo ou com stress enquanto que a inibição tônica mantém o sistema neural da aversão sob controle em condições fisiológicas.

Além da substância cinzenta periaquedutal, hipotálamo e amígdala, há evidências de que também o colículo superior — que processa informações visuais — e o colículo inferior — que é uma plataforma importante de vias auditivas que se projetam para o tálamo e córtex temporal também participem do sistema cerebral aversivo (Fig. 7.11). Esta possibilidade parece bastante plausível se considerarmos a descrição de Darwin reproduzida no início deste Capítulo, destacando a ativação dos sentidos da visão e da audição durante a expressão de estados aversivos. Evidências obtidas em nosso laboratório indicam que o substrato neural da aversão no colículo inferior está sujeito a influências inibitórias por mecanismos GABAérgicos, sero-



Fig. 7.12 - O sistema de inibição comportamental proposto por Gray (1987). A inibição comportamental pode ser consequência da ativação de mecanismos serotoninérgicos, provenientes dos núcleos da rafe, enquanto que o alerta e a atenção exacerbados podem resultar da estimulação de vias noradrenérgicas, provenientes do *locus coeruleus*.

toninérgicos e opióides e influências excitatórias mediadas pelo glutamato e aspartato similares às que observamos em outras estruturas do sistema cerebral aversivo. Além disso, o colículo inferior mantém estreitas conexões anatômicas com a substância cinzenta periaquedutal e a amígdala.

Além do sistema neural descrito acima que organiza respostas de medo inato devemos também considerar os mecanismos encefálicos voltados para a geração e elaboração das respostas condicionadas de medo. Como vimos acima, os comportamentos incondicionados de medo são resistentes à ação ansiolítica dos benzodiazepínicos, enquanto que os comportamentos condicionados de medo são sensíveis à ação ansiolítica dos tranquilizantes menores. Esta polaridade na sensibilidade às drogas ansiolíticas também se verifica com a ansiedade na clínica. Certos tipos de ansiedade, como a ansiedade generalizada, são sensíveis enquanto que outros tipos, como o pânico e as fobias, são resistentes à ação dos agentes ansiolíticos.

Grande parte dos estudos comportamentais sobre a ação ansiolítica dos tranquilizantes menores tem utilizado o teste de conflito em animais de laboratório. Neste modelo experimental de ansiedade, uma resposta instrumental do animal, como a de pressionar uma barra, é mantida pela apresentação contínua ou intermitente de uma recompensa (água ou alimento), mas ao mesmo tempo suprimida pela aplicação de um estímulo nocivo, em geral um choque elétrico. Tanto a recompensa como a punição ocorrem logo em seguida da emissão da resposta. Nesta situação, os ansiolíticos reduzem a supressão comportamental, em uma larga faixa de doses, enquanto que outros compostos psicotrópicos como os antidepressivos, analgésicos opióides, antipsicóticos ou psicoestimulantes não afetam o comportamento punido. Em vista disto, o teste de conflito tem sido utilizado na investigação dos mecanismos neurais envolvidos na ação ansiolítica de drogas. Assim, utilizando-se o teste de punição, várias evidências foram obtidas sugerindo que a ação dos tranquilizantes menores poderia envolver vias nervosas que utilizam a serotonina (5-HT) como neurotransmissor. Neste sentido, observou-se que drogas ou lesões que diminuíam a atividade de neurônios contendo 5-HT reduzem o comportamento punido, ou seja, os animais apresentavam menos medo. Enquanto isso, tratamentos farmacológicos que aumentavam a atividade destes neurônios tendem a acentuar a supressão das respostas punidas, ou seja, os animais exibiam mais medo. Assim, utilizando-se o teste de punição, várias evidências foram obtidas sugerindo que a ação dos tranquili-

zantes menores poderia envolver vias nervosas que utilizam a 5-HT como neurotransmissor. Desse modo, quando se verificou que os benzodiazepínicos diminuíam a taxa de renovação de 5-HT no tronco cerebral do rato, aventou-se a hipótese de que a ação ansiolítica destes compostos era devida à redução da atividade serotoninérgica nas vias neurais ativadas pela punição.

Estudos em animais com inativação seletiva de neurônios serotoninérgicos do núcleo mediano da rafe do mesencéfalo mostram uma significativa diminuição nas respostas de medo condicionado. Estes resultados indicam que a via serotoninérgica ascendente que se projeta para o septo e o hipocampo pode estar implicada na gênese da inibição comportamental verificada em situações de perigo. De fato, destruição seletiva do hipocampo causa uma redução significativa da resposta de congelamento condicionado ao contexto. O septo e o hipocampo também recebem aferências noradrenérgicas provenientes do *locus coeruleus* na ponte. Jeffrey Gray, do Instituto de Psiquiatria de Londres, denominou o conjunto destas estruturas de sistema de *inibição comportamental (SInC)* (Fig. 7.11). Este sistema responde a eventos punitivos, estímulos novos e frustração condicionada através da supressão do comportamento operante mantido por recompensa ou, então, pela esquiva da punição (Fig. 7.12). O hipocampo, como sabemos, tem importantes conexões anatômicas com o córtex entorrinal e faz parte do circuito de Papez. Esta disposição particular lhe permite atuar como um conferidor que compara as informações sensoriais que recebe do córtex entorrinal com as previsões geradas ao nível do circuito de Papez que, por sua vez, integra informações de outras partes do cérebro, incluindo o córtex pré-frontal, onde se dá o planejamento de planos e programas de ação. Quando há coerência entre as informações recebidas e aquelas previamente armazenadas, as atividades comportamentais seguem seu curso normal. Entretanto, quando ocorre qualquer incompatibilidade entre os eventos ambientais e o que está armazenado, o hipocampo passa a funcionar na modalidade-controle que gera a inibição comportamental, acompanhada do aumento da atenção ao meio e do aumento da vigilância em direção a estímulos potencialmente perigosos ou distais.

Boa parte de nosso conhecimento sobre a neurobiologia do medo e da ansiedade tem sido organizado em modelos cognitivo-emocionais, como o modelo proposto por Gray e McNaughton (2000). Este modelo tem sido periodicamente revisto e tornou-se um referencial teórico importante neste campo de estudo. Em sua última formulação recen-

temente publicada, este modelo incorpora as últimas descobertas relatadas na literatura e torna-se mais abrangente na medida que aspectos mnemônicos, cognitivos e emocionais ganham relevância equivalente na gênese e elaboração dos estados de medo e ansiedade.

A compreensão do funcionamento do sistema septo-hipocampal é um passo importante para o entendimento da neurobiologia da ansiedade. Para iniciar uma abordagem genérica sobre o assunto

devemos lembrar que a execução de objetivos não relacionados ou incongruentes pode interferir nos processos de armazenamento de informações. O sistema septo-hipocampal desempenha um papel importante na detecção e avaliação dos estímulos que nos chegam, conferindo a sua natureza e estabelecendo o grau de conflito quando as informações são concorrentes e geram, conseqüentemente, objetivos e planos de ação diferentes. A função deste sistema consiste em resolver eventuais con-

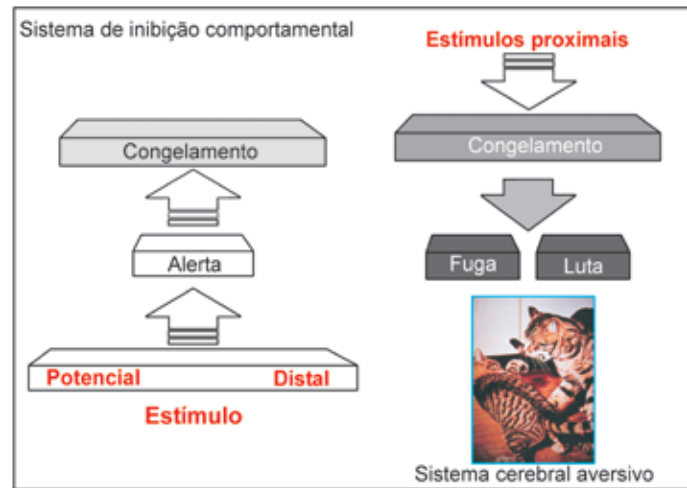


Fig. 7.13 - Organização hierárquica das respostas emocionais. O tipo de resposta varia qualitativamente em função do estímulo aversivo como ocorre com a percepção do predador pela presa. À medida que o estímulo ameaçador se aproxima o animal responde com alerta, congelamento, fuga ou luta. Cada fase é controlada por diferentes níveis do sistema nervoso, com mediação química, padrões hormonais e somáticos distintos. Estudos recentes demonstram que o congelamento em resposta a estímulos condicionados de medo possui organização neural e mediação química diferente da resposta de congelamento a estímulos incondicionados de medo.

flitos gerados nessas condições o que requer uma tomada de decisão, dado seu valor adaptativo na relação do indivíduo e seu meio. A ação do sistema septo-hipocampal visa reduzir os efeitos da interferência e impedir o controle da memória por situações ou estímulos novos sinalizando para as regiões executoras do comportamento emocional as respostas mais apropriadas aos diferentes estímulos aversivos. Quando a predição e a situação real não se harmonizam (“mismatch”) os mecanismos de memória passam a ser controlados pelo sistema septo-hipocampal que resolve este conflito aumentando a valência negativa dos estímulos de forma que eles são percebidos como sendo mais ameaçadores do que realmente são, ao mesmo tempo em que favorece o armazenamento destas associações nos bancos de memória localizados nas áreas corticais. A atribuição excessiva pelo SInC de

valências negativas ao conflito resultante do cotejamento entre predição e realidade gera alterações mnemônicas, emocionais e cognitivas características da ansiedade. Como estas propriedades do SInC são atenuadas pelos tranquilizantes menores é possível que os efeitos ansiolíticos destes compostos sejam conseqüência da sua capacidade de reduzir a atividade dos neurônios serotoninérgicos, provenientes do núcleo mediano da rafe, e dos neurônios noradrenérgicos, provenientes do *locus coeruleus*, que se projetam no septo e hipocampo. Deve ser ainda destacado que a ação dos benzodiazepínicos no sistema de inibição comportamental reduzindo a atividade dos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico é provavelmente secundária à intensificação da neurotransmissão efetuada pelo GABA, o principal neurotransmissor inibitório do SNC.

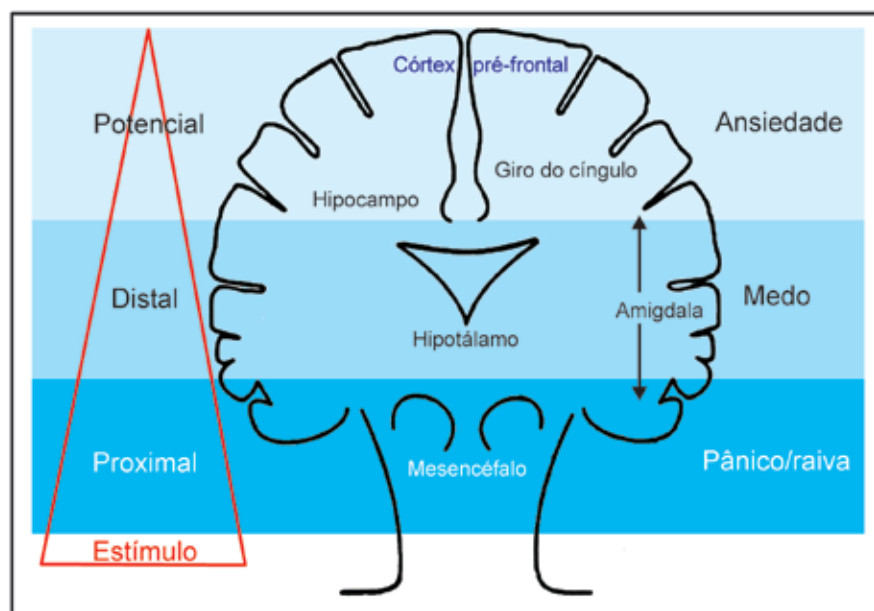


Fig. 7.14 - Respostas emocionais em função da intensidade dos estímulos ameaçadores ou da distância do predador e estruturas envolvidas na organização de cada comportamento emocional associado. Estímulos próximos ou mais intensos que colocam em risco a vida do indivíduo ativam primeiramente estruturas mais primitivas localizadas no tronco cerebral. Estímulos distais ou de perigo potencial ativam estruturas localizadas em um nível mais alto no cérebro e são responsáveis por reações de defesa mais organizadas como a ansiedade.

Segundo Joseph LeDoux, da Universidade de Nova York, a amígdala parece exercer um papel de interface entre as sensações e as emoções. Nela, é avaliado o nível de ameaça representado pelos sinais de perigo e é onde eles ganham colorido afetivo, o que resultaria na facilitação dos processos de armazenamento de informações. A constatação de que lesões da amígdala atenuam as reações a estímulos condicionados e incondicionados aliado ao fato de que ela mantém importantes conexões anatômicas com o hipocampo — por conseguinte com o sistema de inibição comportamental — e com a SCPD — com a qual participa do sistema cerebral aversivo — apóiam esta idéia. Ultimamente este sistema tem sido também denominado de sistema encefálico aversivo por compreender estruturas que também se situam no tronco encefálico. Acredita-se que grande parte do papel desempenhado pela amígdala na expressão de muitos aspectos da ansiedade deve-se a suas conexões com o sistema septo-hipocampal.

Atualmente, avanços importantes têm sido conseguidos no estudo da neurobiologia do medo e da ansiedade com o uso de modelos etológicos, com os quais se analisa a topografia da resposta de defesa em função da distância ou da intensidade do estímulo aversivo. Por exemplo, a distância que a presa se encontra do predador ou a intensidade dos sinais emitidos por ele podem determinar o padrão de respostas defensivas do animal. Com isto, observa-se

que estímulos ameaçadores potenciais ou distantes induzem aumento das respostas de alerta, vigilância e congelamento. À medida que o predador se aproxima, ou aumenta a intensidade dos sinais que indicam sua presença, o comportamento de defesa se altera para um padrão de respostas caracterizado por um congelamento intenso seguido do comportamento de fuga ou luta (Fig. 7.13).

Estudos recentes demonstram que a substância cinzenta periaquedutal ventral possui um papel importante na organização das repostas de medo condicionado. Em particular, a resposta passiva de congelamento a estímulos condicionados contextuais de medo é elaborada nesta região mesencefálica. Por outro lado, um grupo de pesquisadores brasileiros liderados pelo Prof. Frederico Guilherme Graeff da USP-Ribeirão Preto demonstraram, com uma série de estudos a partir da década de 80, que a parte dorsal da SCP está envolvida com a geração e organização de comportamentos de medo incondicionado, particularmente aqueles associados à fuga. Interessante notar que o comportamento de congelamento pode também ser induzido por estimulação elétrica e química dessa estrutura. Esta resposta de medo é decorrente da exposição dos animais a estímulos incondicionados de medo e possui, portanto, uma organização neural e mediação química diferente da resposta condicionada de congelamento. A dissociação dos

substratos neurais do congelamento como parte do repertório de respostas de medo condicionado e incondicionado foi recentemente demonstrada em estudos realizados em nosso laboratório. Nestes trabalhos, os animais controles eram submetidos a dois procedimentos: no primeiro se associava choques nas patas com um contexto de características claramente distintas; quando o animal era reexposto ao contexto aversivo 24 horas após (sem apresentação de choques) ele congelava. No outro procedimento eles eram submetidos à estimulação elétrica da SCPD, em intensidades crescentes, até que o animal exibisse a resposta de congelamento. Diferentemente dos controles, os animais do grupo experimental, com lesão eletrolítica da substância cinzenta periaquedutal ventral, não apresentavam o congelamento contextual quando submetidos ao procedimento de medo condicionado, mas exibiam normalmente a resposta de congelamento incondicionado à estimulação elétrica da SCPD, na mesma intensidade que os controles.

Várias evidências têm mostrado que estes tipos de medo estão representados nos dois sistemas neurais responsáveis pela geração e elaboração dos comportamentos emocionais discutidos acima: o sistema de inibição comportamental e o sistema cerebral aversivo, que são acionados em situações de conflito ou de perigo iminente, respectivamente. A amígdala pode desempenhar um papel de interface entre os dois sistemas. As reações defensivas geradas nestes sistemas acompanhadas pelos componentes subjetivo e neurovegetativo têm um claro valor adaptativo, fundamental para a sobrevivência dos animais (Fig. 7.14).

As evidências obtidas em laboratório sobre a base neural do comportamento emocional apontam para circuitos neurais específicos que respondem em conformidade com a natureza do tipo de estímulo a que o indivíduo é exposto. Estímulos condicionados de medo potenciais e distais acionam respostas de medo no sistema neural constituído pelo núcleo mediano da rafe, área septal, hipocampo e substância cinzenta periaquedutal ventral. Por outro lado, estímulos ameaçadores proximais e/ou intensos acionam respostas comportamentais incondicionadas de medo geradas no teto mesencefálico e hipotálamo e respostas endócrinas através do eixo hipotálamo-hipofisário. A amígdala funciona como uma interface importante entre estes dois sistemas. A ativação de um ou outro destes circuitos neurais resulta na experiência emocional à qual nós denominamos condições como medo, ansiedade ou pânico. Finalmente, deve ser destacado o papel essencial das áreas límbicas corticais, tais como o

córtex pré-frontal e o giro do cíngulo, na modulação da atividade destes circuitos. O comportamento de pacientes nos quais o córtex pré-frontal foi removido dá suporte a esta idéia. Estes pacientes não se importam com a dor crônica. Algumas vezes, eles percebem a dor e manifestam as suas características reações autonômicas, mas a percepção não está mais associada à experiência emocional que normalmente acompanha este estado neuropatológico.

7.5.2. Agressão

Cannon, em 1925, já relatava que gatos descorticados (Fig. 3.1) exibiam grande irritabilidade caracterizada por arqueamento do dorso, protrusão das garras, ranger dos dentes, chicotear da cauda e respostas autonômicas, tais como piloereção, sudorese, micção, defecação e aumento da pressão arterial. Esta reação foi denominada falsa raiva porque pareciam faltar alguns elementos conscientes que ocorrem na raiva natural. A falsa raiva ainda difere da raiva natural na medida que ocorre espontaneamente e por ser induzida por estímulos suaves (táteis, por exemplo). Mesmo quando evocadas por estímulos fortes, estas respostas desaparecem tão logo o estímulo é removido. Também as respostas agressivas não são dirigidas para o estímulo e, eventualmente, os animais mordem-se. Alguns anos mais tarde, P. Bard analisando a falsa raiva por meio de transecções progressivas do cérebro, observou que esta reação desaparecia quando o hipotálamo era incluído na ablação. Não obstante, nesta última condição, uma expressão fragmentada desta resposta emocional conhecida como *reação pseudo-afetiva* ainda era obtida quando estímulos muito fortes eram aplicados. Atualmente, sabemos que o aparecimento da falsa raiva está condicionado à remoção de estruturas corticais que mantêm influências inibitórias sobre os mecanismos subcorticais responsáveis pela raiva, particularmente no hipotálamo.

Em 1939, Klüver e Bucy descreveram uma síndrome em que macacos selvagens apresentavam, após ablação bilateral do lobo temporal inferior (incluindo a amígdala), um embotamento emocional caracterizado por docilidade e redução do medo a estímulos ameaçadores biologicamente relevantes. Exibiam comportamento alimentar indiscriminado (comiam alimentos que normalmente rejeitavam), bem como mostravam um aumento pronunciado da atividade auto-erótica, homossexual e heterossexual com escolha de objetos inapropriados, como mostrar interesse sexual por objetos inanimados. Apresentavam ainda uma tendência compulsiva a reagir a todo estímulo que

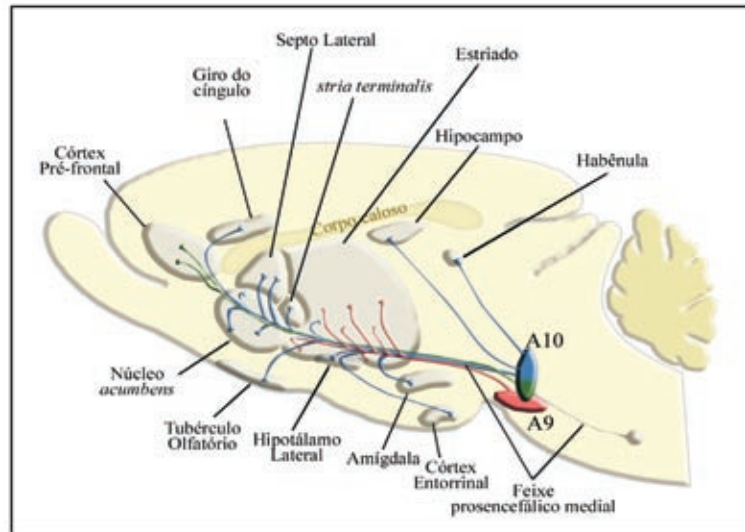


Fig. 7.15 - Principais vias dopaminérgicas. Os neurônios originam-se na substância negra (A9, zona compacta) e projetam-se para o núcleo caudado e o putame, onde participam da regulação da atividade motora. Outro conjunto de fibras dopaminérgicas se origina no tegmento mesencefálico (A10) e constitui o sistema mesolímbico. Este sistema é subdividido em sistema mesolímbico e sistema mesocortical. O sistema mesolímbico é constituído de fibras que se projetam para a amígdala, hipocampo, túbulo olfatório, núcleo *accumbens*, giro do cíngulo e córtex entorrinal. O sistema mesocortical é constituído de fibras que se projetam para o córtex pré-frontal. Não está representado o sistema túbero-infundibular, um pequeno grupo de neurônios dopaminérgicos presentes no núcleo arqueado e eminência média do hipotálamo envolvidos na regulação da secreção de hormônios adenoipofisários.

aparecesse em seu campo visual, ao mesmo tempo em que não reconheciam objetos familiares (agnosia visual). Evidências recentemente obtidas mostram que danos à amígdala são particularmente importantes na indução a tendências orais, hipersexualidade e amansamento, enquanto que lesões nas áreas de associação visuais do córtex temporal contribuem para o déficit visual. Esta última constatação não surpreende, uma vez que a informação visual relacionada ao reconhecimento de objetos que vai ser processada no córtex occipital segue uma via ventral através do lobo temporal, e aquela associada à localização espacial segue uma via dorsal através do lobo parietal. Deve ser mencionado que a síndrome de Klüver-Bucy foi também observada em homens com determinadas doenças neurológicas.

Entre as estruturas telencefálicas que regulam o comportamento agressivo há que se destacar os bulbos olfatórios. Nas espécies macrosmáticas, como o camundongo e o rato, os bulbos olfatórios desempenham um papel importante, não só por serem necessários na percepção de sinais olfatórios que são essenciais ao desenvolvimento normal das interações sociais, mas também em razão da influência inibitória tônica que seus mecanismos neurais exercem sobre a reatividade do organismo. O comporta-

mento do rato “bulbectomizado” caracteriza-se por uma irritabilidade pronunciada acompanhada de comportamento agressivo interespecífico. A probabilidade de aparecimento destes comportamentos é muito mais alta se os animais são mantidos isolados no pós-operatório. O agrupamento tem um efeito preventivo sobre a manifestação deste comportamento.

Em todas as espécies em que o comportamento agressivo foi estudado, incluindo a espécie humana, a lesão do septo provoca o aparecimento (em geral transitório) de sinais de hiperatividade acentuada. No rato, esta hiperatividade é acompanhada de uma clara facilitação da agressão, tanto intra-específica quanto interespecífica, contra o camundongo. Cabe lembrar que o comportamento de um animal portador de lesão septal depende, em grande parte, da significação que ele atribui à situação experimental em relação à sua experiência prévia. Assim, a destruição do septo não provoca o aparecimento de agressão interespecífica no rato previamente familiarizado com a presença de um camundongo na gaiola.

As fibras serotoninérgicas ascendentes que se originam nos núcleos da rafe e projetam-se na amígdala, sistema septo-hipocampal e hipotálamo medial desempenham um papel essencial na asso-

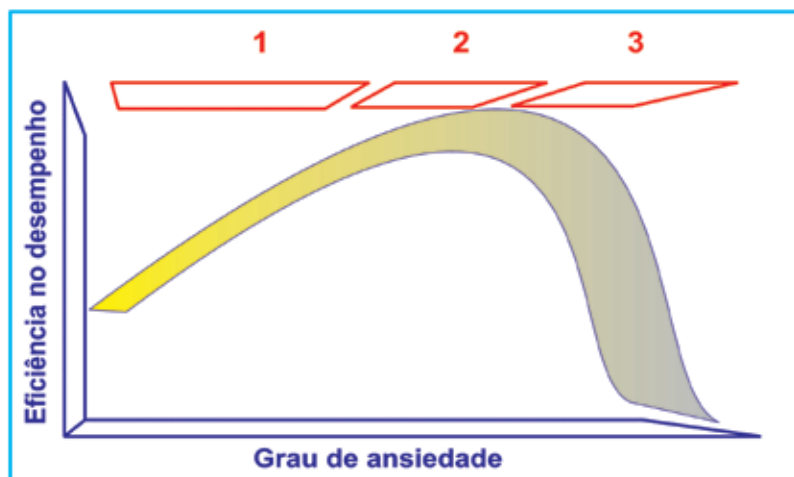


Fig. 7.16 - Relação entre ansiedade normal e patológica. 1: ansiedade normal. 2: patamar. 3: ansiedade patológica. A ansiedade patológica pode ser primária ou secundária. Ela é primária quando é a manifestação única do quadro clínico e secundária quando resulta de outras doenças, psiquiátricas ou não.

ciação de significado aos dados objetivos da informação sensorial e na gênese da reação emocional. De um modo geral, o aumento da condução nervosa nestas vias tem o efeito de atenuar a responsividade do organismo às estimulações do meio ambiente e, em especial, aquelas associadas à experiência afetiva de natureza aversiva. A destruição dos núcleos da rafe provoca um aumento nítido na ocorrência do comportamento agressivo. Em consonância com estas evidências, sabemos que os níveis no fluido cerebroespinal do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)-principal metabólito da serotonina - correlacionam-se negativamente com uma história de comportamento agressivo dirigido a outros ou a si mesmo conforme atestam vários relatos clínicos de indivíduos com história de tentativas de suicídio.

A potencialização da transmissão GABAérgica pela microinjeção de agonistas GABAérgicos no seio dos bulbos olfatórios bloqueia o comportamento agressivo em ratos. O mesmo ocorre após administração de agonistas da serotonina (5-HT). Uma interação entre GABA e 5-HT no controle do comportamento agressivo encontra suporte em estudos que demonstram que o aumento da atividade GABAérgica no bulbo olfatório é acompanhada de um aumento na taxa de renovação da serotonina no hipotálamo lateral e amígdala.

As evidências de um controle neural da agressão no homem são ainda esparsas. Alguns neurocirurgiões relatam que a estimulação da amígdala e do córtex temporal induz violento comportamento agressivo. A autópsia de pacientes com episódios incontroláveis de raiva mostrou que eram portadores de neoplasias nas paredes do terceiro ventrículo associadas ao hipotálamo ventromedial. Finalmente, muito se tem falado na psicocirurgia como

tratamento para o comportamento agressivo. Entretanto, as evidências obtidas relativas a este procedimento são ainda controversas e não justificam a sua aplicação para estes casos.

7.5.3. Recompensa

O reconhecimento atual da existência de circuitos cerebrais de recompensa tem seu ponto de partida em 1954 nos experimentos de J. Olds e P. Milner, que mostraram que ratos são capazes de pressionar uma barra com uma persistência impressionante se a cada resposta corresponder uma estimulação elétrica no hipotálamo ventrolateral. Mais tarde, verificou-se que as áreas de estimulação que correspondiam às frequências mais altas de estimulação e, portanto, eram mais recompensadoras, situavam-se ao longo do feixe prosencefálico medial. Este feixe é uma via multissináptica complexa que contém axônios ascendentes e descendentes, que se estendem do mesencefalo aos bulbos olfatórios. O sistema cerebral de recompensa passou a ser representado pelo próprio feixe. Em muitos aspectos, a estimulação cerebral parece atuar como um reforço comum como alimento ou água, mas com uma diferença fundamental: o reforço convencional só é eficaz se o animal se encontra em um estado motivacional particular (por exemplo, o alimento só reforça o animal faminto), enquanto que a estimulação elétrica dessas estruturas ao longo do feixe prosencefálico medial promove os efeitos reforçadores positivos característicos. Estas evidências sugerem que a estimulação cerebral reforçadora, além de ativar os sistemas que são normalmente acionados pelos estímulos reforçadores comuns, ainda evoca um determinado estado motivacional. Estudos farmacológicos

apontam para o envolvimento de catecolaminas na mediação da recompensa. As informações disponíveis na literatura indicam, ainda, que as vias que utilizam a dopamina (Fig. 7.15) estão envolvidas de alguma forma na manifestação deste comportamento, provavelmente junto com outros neurotransmissores uma vez que fenômenos comportamentais complexos como o prazer não devam ser mediados por um único neurotransmissor. De qualquer forma, dentre as vias dopaminérgicas que compõem o feixe prosencefálico medial, as fibras que se projetam da área tegmental ventral para o núcleo *acumbens* são as que participam do chamado sistema cerebral de recompensa. Sem dúvida, animais implantados com eletrodos nestas áreas são capazes de pressionar centenas de vezes uma barra conectada a esses eletrodos através de um procedimento chamado de auto-estimulação.

7.6. ANSIEDADE

Existem tantas definições de ansiedade quanto as causas de sua manifestação. Mas, de modo geral, a ansiedade pode ser definida como um estado subjetivo de apreensão ou tensão, difuso ou vago, freqüentemente acompanhado por uma ou mais sensações físicas — por exemplo, aumento da pressão arterial, da freqüência cardíaca, da respiração, urgência de micção ou defecação — induzido pela expectativa de perigo, dor ou necessidade de um esforço especial. A inquietação e o desejo de movimentar-se são também comuns.

A ansiedade é também um impulso motivacional fundamental em muitas formas de comportamento e, como o medo, tem importante significado adaptativo e evolutivo. O medo difere da ansiedade na medida em que é uma resposta a uma ameaça conhecida, externa, definida. A descoberta desta diferença foi acidental, a partir do erro dos tradutores dos trabalhos de Freud que traduziram *Angst*, “medo em alemão”, por “ansiedade”. Ansiedade tem também sido descrita como medo não resolvido na medida que pode resultar em uma perturbação que compromete o desempenho do indivíduo. (Fig. 7.16). Não é difícil verificar a diferença entre a emoção que sentimos quando nos deparamos com um animal perigoso com a que experimentamos no saguão de um aeroporto quando esperamos o avião que traz um parente muito próximo. É lógico que a ocorrência repetida do medo pode provocar uma reatividade neuroendócrina ou autônoma intensa e duradoura que, aliada ao conflito, pode resultar em ansiedade. Ao longo da história, tem-se reconhecido a ansiedade como uma resposta habitual do ser humano a seu meio. Ela adverte sobre perigos de dano físico,

dor, impotência, possível punição ou frustração de necessidades sociais ou corporais, de separação de pessoas que se gostam e, finalmente, de ameaças à integridade da pessoa. Desta forma, ela estimula o organismo a tomar as medidas necessárias para impedir a ameaça ou, no mínimo, reduzir suas consequências. Em certa medida, esta ansiedade pode ser considerada normal e parece mesmo ser necessária para motivar o desempenho em tarefas cognitivas, em contraste com a ansiedade patológica.

A ansiedade patológica é uma resposta inadequada a um determinado estímulo, em virtude de sua intensidade ou duração. Pode provocar confusão e distorções da percepção temporal, espacial, em relação a pessoas e ao significado dos acontecimentos. Estas distorções podem interferir no aprendizado pela diminuição da concentração, prejuízo da memória e da capacidade de associação. Ela pode aparecer como uma entidade nosológica independente (ansiedade primária) ou ser um componente de muitas condições clínicas, incluindo outras perturbações psiquiátricas (ansiedade secundária). Nos dias de hoje, dado o alto grau de estresse de origem pessoal, social e econômica, as prescrições de drogas antiansiedade ou ansiolíticas superam as de quaisquer outros agentes terapêuticos. Estima-se que a prevalência da ansiedade na população em geral situe-se na faixa de 5%. A prevalência é maior no sexo feminino, com exceção da fobia social, que ocorre mais em homens.

Para Freud a ansiedade seria o resultado de conflitos intrapsíquicos e as neuroses decorreriam de mecanismos de defesa excessivos ou inapropriados (conversão, repressão etc.) acionados pelo indivíduo contra a ansiedade, com a conseqüente manifestação de sintomas. Psiquiatras americanos na década de 50 avançaram este conceito ao assumirem a noção de que todas as formas de psicopatologia seriam secundárias à ansiedade. Assim, a redução dos conflitos internos, através da psicoterapia, seria aplicável a todas as doenças mentais. Antes da introdução da classificação do DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, elaborada pela Associação Psiquiátrica Americana) em 1980, os distúrbios de pânico e o distúrbio de ansiedade generalizada eram agrupados em um único distúrbio denominado “neurose de ansiedade”, e todos os distúrbios fóbicos eram combinados como “neuroses fóbicas”. Pela classificação do DSM-IV, em vigor desde 1994, os vários tipos de ansiedade patológica passam a ser classificados como distúrbios de ansiedade (ansiedade generalizada, pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo), fobias (agorafobia, social e simples), distúrbio do estresse pós-traumático e distúrbio de ansiedade atípica. Esta

classificação, que adota critérios operacionais ao invés de critérios subjetivos, como nas neuroses na visão Freudiana, baseia-se em observações de que síndromes específicas têm diferentes cursos naturais, histórias familiares e diferentes respostas aos tratamentos.

7.6.1. Distúrbio de ansiedade generalizada

É uma perturbação crônica caracterizada por uma tensão ou apreensão excessiva sem causa aparente com relação a dois ou mais aspectos da vida cotidiana por um período de seis meses ou mais. Os fatores ambientais são preponderantes na etiologia deste distúrbio. Caracteriza-se por sintomas de tensão motora (tremores e fadiga fácil), hiperatividade autonômica (vertigem, suor nas mãos, palpitações), aumento da atenção e vigilância (inquietação, dificuldade de concentração, irritabilidade). Estes sintomas não ocorrem em resposta a estímulos específicos nem em períodos determinados. Muitos estudos têm sugerido que este tipo de ansiedade ocorre em cerca de 5% da população em geral, embora apenas 1/3 dos pacientes busquem tratamento psiquiátrico. A depressão acompanha boa parte dos casos e não há dúvida quanto a que alguns aspectos destes distúrbios tenham caráter hereditário. Esta condição tem sido denominada de *ansiedade traço* em contraposição à *ansiedade estado* induzida pelo meio que o indivíduo se encontra.

7.6.2. Pânico

Os distúrbios de pânico caracterizam-se pela ocorrência de súbitos episódios de terror, induzidos por estímulos internos (espontâneos e ocasionais), geralmente durando menos de uma hora. Os sintomas principais são medo extremo e uma sensação de morte e destruição iminentes, em geral acompanhados de respostas cardiovasculares, tremores e tonturas bastante acentuados. Os sintomas podem desaparecer rápida ou gradualmente e os pacientes podem desenvolver ansiedade antecipatória em relação a um novo ataque e geralmente preferem andar acompanhados e evitam espaços fechados (comportamento de esquiva). Os pacientes com distúrbios de pânico podem desenvolver *agorafobia*, isto é, o medo de lugares públicos, que é o mais incapacitante de todos os distúrbios fóbicos. Uma diferença importante entre a ansiedade generalizada e os distúrbios de pânico consiste na boa resposta do pânico aos antidepressivos tricíclicos e inibidores da mono-aminooxidase, enquanto que a ansiedade generalizada parece reagir menos a estas drogas. Os distúrbios de pânico acometem cerca de 1% da população.

7.6.3. Distúrbio obsessivo-compulsivo

Trata-se de uma síndrome rara, com uma prevalência de 1% na população em geral, caracterizada pela ocorrência de uma idéia ou impulso persistente (obsessão) que impele o indivíduo a um comportamento não usual, estereotipado e recorrente (compulsão). As obsessões ou compulsões recorrentes são suficientemente severas para causar angústia acentuada que interfere significativamente no cotidiano dos indivíduos, seja na atividade profissional ou social. A pessoa reconhece que seu comportamento é excessivo e irracional, e manifesta a vontade de resistir a ele. Os distúrbios mais comuns são a compulsão a tomar banhos seguidos por medo de contaminação, a dúvida em pessoas inseguras que leva à verificação compulsiva, por exemplo, de haver esquecido a porta da casa aberta ou o fogão aceso.

7.6.4. Fobias

As fobias são caracterizadas pelo medo infundado de objetos, atividades ou situações consideradas corriqueiras para a maioria das pessoas; 3% a 5% da população parecem manifestar algum tipo de fobia. O paciente tem consciência de que seu medo e comportamento não se justificam, mas não consegue evitá-los. As fobias simples são as mais comuns e manifestam-se, por exemplo, como medo de baratas, tempestades ou doenças,. A fobia social é o medo de humilhação e embaraço em lugares públicos, de forma que o indivíduo evita frequentar restaurantes, falar em público ou ir a banheiros públicos. Algumas evidências apontam para um componente genético na manifestação destes distúrbios, haja vista a maior tendência de se manifestar em pessoas com parentes com o distúrbio.

7.6.5. Distúrbio do estresse pós-traumático

Desenvolve-se, em geral, em adultos jovens que experimentaram um estresse emocional ou físico bastante intenso no passado, como por exemplo, experiência de combate, catástrofes naturais, agressões, estupro e desastres. Entre as principais características inclui-se reviver os traumas através de sonhos e pensamentos, apatia emocional a outras experiências de vida, depressão e distúrbios cognitivos, como dificuldade de concentração. A gravidade do distúrbio é diretamente proporcional à severidade do estresse vivenciado.

7.7. BIBLIOGRAFIA

1. Adams DB. Brain mechanisms for offense, defense and submission. *The Behavioral and Brain Sciences*, 2:201-241, 1979.
2. Ashton H. Brain system disorders and psychotropic drugs. Oxford: Oxford Medical Publications, 1987.
3. Brandão ML, Borelli KG, Nobre MJ, Santos JM, Albrechet-Souza L, Oliveira AE, Martinez RC. Gabaergic regulation of the neural organization of fear in the midbrain tectum. *Neurosciences Biobehavioral Reviews*, 29:1299-1311, 2005
4. Brandão ML, Anseloni, VZ, Pandóssio JE, De Araújo JE, Castilho, VM. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23:863-875, 1999.
5. Brandão ML, Troncoso AC, De Souza Silva MA, Huston JP. The relevance of neuronal substrates of defense in the midbrain tectum to anxiety and stress: empirical and conceptual considerations. *European Journal of Pharmacology*, 28:463(1-3):225-23, 2003.
6. Graeff FG. On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology*, 163:467-476, 2002.
7. Graeff FG. Anxiety. Em: *Neurobiology of mental disorders*. Brandão ML & Graeff FG (Eds.). New York: Nova Science Publishers, p. 25-56, 2006.
8. Gray JA, McNaughton N. *The neuropsychology of anxiety: an enquiry on the functions of the septo-hippocampal system*. Oxford: Oxford University Press, 2000.
9. Isaacson RL. *The limbic system*. New York: Plenum Press, 2ª edição, 1982.
10. LeDoux JE. *The emotional brain*. New York, Simon & Schuster, 1996.
11. McEwen BS. Stressed or stressed out: What is the difference. *Journal of Psychiatry Neuroscience* 30: 315-318, 2005.
12. Iversen LL. The chemistry of brain. *Scientific American*, 26:118-129, 1979.
13. Kolb B. *Fundamentals of human neuropsychology*. New York, W. H. Freeman and Company, 1990.
14. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. *The human central nervous system*. Berlin: Springer Verlag, 1988.
15. Panksepp J. The anatomy of emotions. Em: *Theory, Research and Experience*, 1:91-124, 1986.
16. Ricardo JA. Neural pathways of aggressive and defensive behavior. Em: Brandão ML (Ed.). *Neuroscience & Behavior*, Vitória. Gráfica da Ufes, 1-21, 1987.
17. Siegel A, Pott CB. Neural substrates of aggression and flight in the cat. *Progress in Neurobiology*, 31:261-283, 1988.
18. Vianna DML, Brandão ML. Anatomical connections of the periaqueductal gray: specific neural substrates for different kinds of fear. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36: 557-566, 2003.

CAPÍTULO VIII

MECANISMOS BÁSICOS E ASPECTOS MOTIVACIONAIS DA DOR



A dor é um dos processos de primordial importância para a sobrevivência do indivíduo. A exemplo dos comportamentos defensivos estudados no Capítulo anterior possui grande valor adaptativo. A razão pela qual a dor e as reações comportamentais de defesa são abordadas neste livro em seqüência deve-se ao fato de que estes processos mantêm uma relação estreita entre si. Embora tenham identidade própria eles interagem fortemente nos planos evolutivo, neuroquímico e psicofisiológico. É fácil entender a razão desta interação quando consideramos que uma das funções básicas da dor é a de ativar os circuitos neurais responsáveis pelos comportamentos de defesa dos organismos de modo a lhes preservar a vida evitando o contato com os estímulos que lhes possam causar dano ou injúria tissular. A dor é uma experiência universal da espécie humana. Todos sabem o que significa, mas não existe uma definição satisfatória de dor. Neste Capítulo não nos deteremos na abordagem da dor aguda enquanto resposta imediata do organismo ao estímulo nocivo. Nosso interesse principal aqui está voltado para o estudo dos mecanismos básicos e motivacionais da dor no contexto psicofisiológico, como sendo uma experiência sensorial e emocional associada a um dano tissular real ou potencial.

A maior parte dos neurônios envolvidos no processamento da informação dolorosa pertence a áreas filogeneticamente antigas, como as paredes mediais e caudais dos ventrículos, o tálamo, o hipotálamo e a substância ativadora reticular ascendente do tronco encefálico. Algumas destas áreas também são dotadas de circuitos neurais responsáveis pelo alívio da dor. A participação destas áreas antigas do ponto de vista evolutivo, na recepção e condução da informação nociceptiva bem como no controle ou inibição da dor sugere que compartilhamos esta propriedade com muitas espécies animais e que, portanto, as propriedades fisiológicas deste sistema podem ser estudadas experimentalmente em animais. Esta localização também sugere que a manutenção destes sistemas nociceptivo e analgésico no homem tem um valor evolutivo e adaptativo. O entendimento das bases neurobiológicas destes sistemas com seus circuitos neurais, seus receptores e ligantes endógenos contribuem sobremaneira para estabelecermos a melhor estratégia a utilizar para minorar o sofrimento humano.

8.1. AS VIAS NEURAIS DA DOR

Inicialmente, vamos considerar como os sinais dolorosos alcançam o cérebro. A informação dolorosa é captada por receptores morfológicamente diferenciados localizados nas terminações das fibras nervosas (receptores nociceptivos ou nociceptores). Os nociceptores são as porções terminais dos axônios de neurônios sensoriais cujos corpos celulares situam-se nos gânglios sensitivos espinhais ou do nervo trigêmio. Eles respondem a diversas substâncias exógenas, a sinais físicos como o calor, o frio e a pressão, mas também a substâncias químicas endógenas (produzidas pelo organismo) em resposta a uma irritação ou uma lesão. Uma dessas substâncias endógenas é a prostaglandina E_2 . Esta substância adquiriu considerável importância depois que J. R. Vane e colaboradores, na Inglaterra, descobriram que a ação analgésica da aspirina, um dos medicamentos mais utilizados pelo homem, deve-se ao bloqueio da síntese de prostaglandina E_2 .

Os receptores nociceptivos transmitem os impulsos nervosos para a medula espinal através de dois tipos de fibras sensoriais classificadas tradicionalmente como fibras A-delta, pequenas e mielinizadas e fibras C, pequenas e não-mielinizadas. Cerca de 60% a 70% das fibras aferentes sensoriais são do tipo C. As fibras A-delta e C são responsáveis pela condução rápida e lenta, respectivamente, do estímulo doloroso. Estas fibras penetram na medula espinal pelo seu corno dorsal. Como regra geral, quanto mais grossa é a fibra, mais profundamente ela penetra na medula. As fibras C não-mielinizadas não ultrapassam a lâmina II. As fibras A-delta terminam, principalmente, nas lâminas I e II, mas algumas fibras também se projetam na lâmina V. Os neurônios localizados nas lâminas I e II respondem particularmente aos estímulos nocivos, enquanto os neurônios mais profundos da lâmina V são polimodais, isto é, respondem a estímulos nocivos e a várias outras formas de estímulos não nocivos. Como estas células nervosas recebem grande influxo sensorial, elas são chamadas de neurônios convergentes ou de ampla faixa dinâmica (Fig. 8.1). A diferenciação funcional entre estas lâminas do corno dorsal da medula é de grande importância para o entendimento da hipótese da comporta da dor, formulada para explicar a dor como resultado da interação de vários fatores; sensoriais, autonômicos, cognitivos etc., como veremos adiante. Ainda dentro do con-

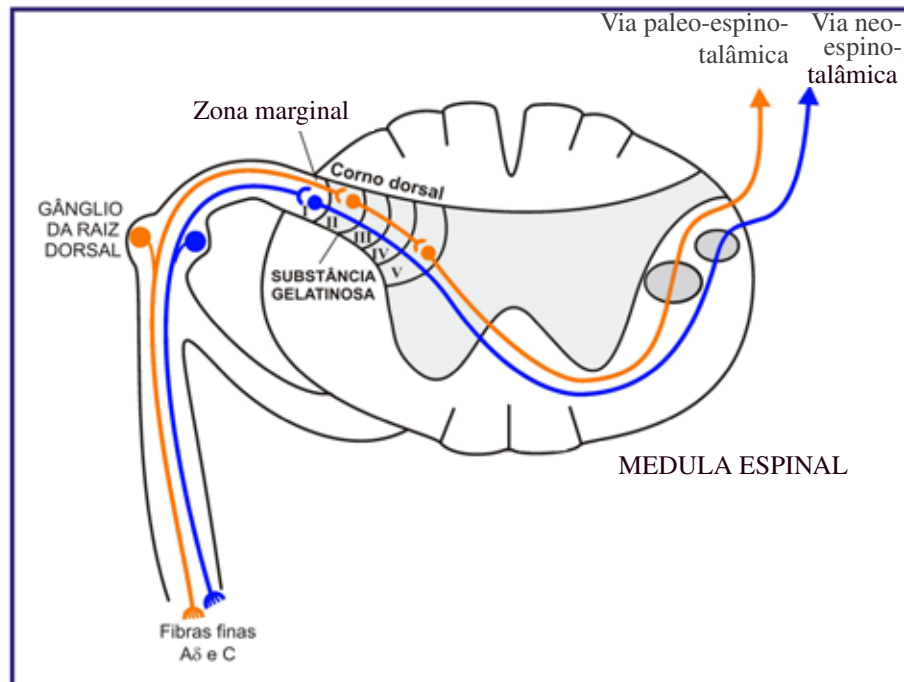


Fig. 8.1 - Desenho ilustrativo da transmissão da dor pelo corno dorsal da medula espinal. Os axônios do sistema ântero-lateral (ou ventrolateral) ascendente são encontrados nas lâminas I e V do corno dorsal. A lâmina I recebe impulsos das fibras finas mielinizadas (A-delta) e não-mielinizadas (C), e a lâmina V recebe uma convergência maior de impulsos provenientes de fibras finas A-delta. As fibras que conduzem a informação nociceptiva para o cérebro formam o trato paleo-espinotalâmico, mais antigo que cursa medialmente na medula, e o trato neo-espinotalâmico, mais recente filogeneticamente que cursa lateralmente na medula.

texto desta teoria sobre o controle da transmissão da dor deve ser ressaltada a importância das fibras A-beta que respondem à estimulação tátil. Estas fibras são mielinizadas e de grande diâmetro e projetam-se profundamente no corno dorsal da medula para terminarem nas células das lâminas III a V.

Entre os vários neurotransmissores em potencial que têm sido identificados nos neurônios nociceptivos aferentes primários grande atenção tem sido dada à substância P. A resposta da maioria dos neurônios do corno dorsal da medula à substância P é caracterizada por um aumento gradual na frequência de disparo que continua por um considerável período após o término de sua aplicação local nesta região. Isto tem levado alguns autores a sugerirem que antes de ser um neurotransmissor, a substância P agiria como um modulador de longa duração dos processos sensoriais. Várias sugestões também têm sido feitas considerando o glutamato como o neurotransmissor da dor nesta região com base nas altas concentrações deste aminoácido excitatório nas raízes dorsais da medula espinal detectadas por estudos neuroquímicos.

Para o envio da informação dolorosa para os centros da dor no cérebro existem dois canais principais de comunicação (Fig. 8.1). Um deles, o trato neo-espinotalâmico, é filogeneticamente mais novo, de condução rápida e cursa lateralmente no tronco encefálico. As vias de condução rápida enviam projeções principalmente para o tálamo ventrobasal e daí diretamente para o córtex sensorial. A sensação é bem localizada, isto é, existe uma relação estreita entre a área estimulada com sua representação no córtex somestésico (somatotopia) e ela não ultrapassa a duração do estímulo desencadeador. Um exemplo típico desta condução é a dor cutânea superficial. O outro feixe de condução de informação nociceptiva é o trato paleo-espinotalâmico, que é filogeneticamente mais antigo, de condução lenta, e cursa medialmente no tronco encefálico. As vias de condução lenta têm importantes conexões na substância ativadora reticular ascendente (SARA, ver Capítulo IX) e substância cinzenta periaquedutal, e enviam projeções difusas para o tálamo, córtex e estruturas do sistema límbico. A sensação é pobremente localizada e, em geral, sua duração ultrapassa a do estímulo desencadeador.

deador. Um exemplo desta condução é a dor tegmental profunda.

As vias de projeção da dor são coletivamente chamadas de sistema ou trato ântero-lateral da coluna (Fig. 8.2). O sistema ântero-lateral é primariamente cruzado no homem, no entanto um componente ipsilateral pequeno, mas significativo, existe. Este componente ipsilateral pode explicar o retorno da dor em pacientes que sofreram uma secção destas vias ântero-laterais. No tronco encefálico, o sistema ântero-lateral da medula espinal mostra grande divergência de terminações, o que presumivelmente dá o suporte neural para a ativação comportamental e o alerta induzidos pelo estímulo nocivo. As informações nociceptivas atingem o tálamo ventrobasal e daí são enviadas para as áreas somestésicas (SI e SII) do córtex cerebral localizadas em uma faixa de tecido atrás do sulco cerebral (giro pós-central). Nesta região as informações periféricas chegam

em áreas topograficamente definidas formando um mapa somestésico de representação de todo o corpo. A extensão da área de projeção de cada segmento do corpo é proporcional à sua importância funcional. Assim, as projeções do polegar e do indicador são maiores que as projeções do tronco. A maioria das fibras é cruzada de modo que cada metade do corpo projeta-se no tálamo e no córtex do lado oposto. As áreas de projeção talâmica e cortical podem ser delimitadas com precisão por meio de potenciais evocados aí registrados no momento em que são feitas estimulações elétricas dos diversos segmentos do corpo. Todas as modalidades de sensibilidade somatovisceral projetam-se no tálamo e no córtex cerebral em áreas comuns, entretanto as respectivas informações atingem neurônios distintos de forma que na mesma área do córtex somestésico correspondente, por exemplo, ao dedo indicador direito existem colunas separadas para o tato,

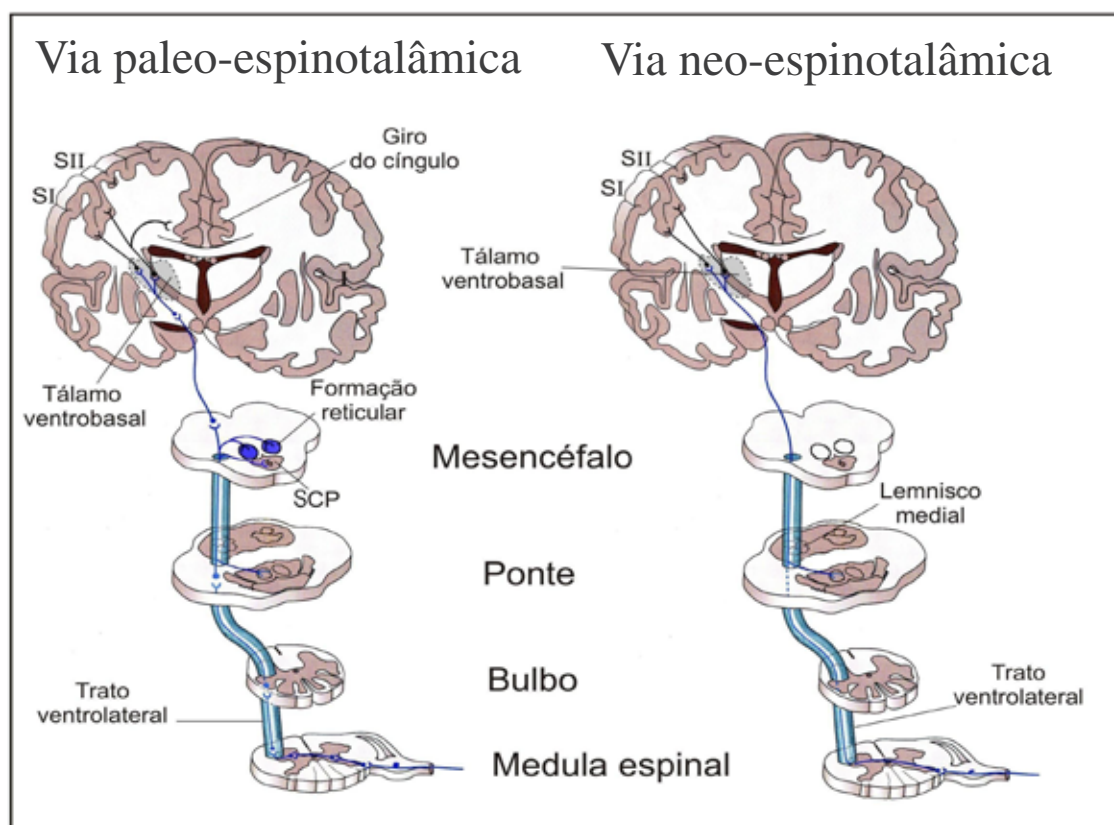


Fig. 8.2 - Vias de condução da dor. À esquerda está representado o feixe somatossensorial de condução lenta, a via paleo-espinotalâmica, multissináptica. À direita está representado o feixe somatossensorial de condução rápida, a via neo-espinotalâmica, com poucas conexões sinápticas. Estas vias ascendem pelo trato ventrolateral, fazem sinapses no tálamo e alcançam o córtex sensorial (áreas SI e SII). Observe as múltiplas conexões da via paleo-espinotalâmica com a formação reticular e áreas límbicas, como a substância cinzenta periaquedutal (SCP) e giro do cíngulo.

pressão, dor e temperatura. Assim, as projeções somestésicas das várias modalidades ocupam as mesmas áreas do córtex cerebral, mas os neurônios que as recebem são seletivos para cada modalidade.

Muitas das fibras ântero-laterais (ou ventrolaterais) ativadas pela dor terminam no teto mesencefálico. A importância do teto mesencefálico no processamento da informação dolorosa fica ainda mais evidente quando observamos que, nos répteis, esta área atua como um relê sensorial bastante desenvolvido, similar ao tálamo dos mamíferos. Estas informações tornam-se ainda mais relevantes do ponto de vista adaptativo quando sabemos que nesta região encefálica existem também substratos neurais do medo. De qualquer forma as evidências até então obtidas apontam para uma dissociação entre os circuitos neurais da dor e do medo no mesencéfalo.

8.2. COMPONENTES DA DOR

O fenômeno da dor tem sido considerado como consistindo de dois componentes: o componente perceptivo-discriminativo e o componente aversivo-cognitivo-motivacional. Este último é também chamado de reacional por alguns autores. Mecanismos neurofisiológicos distintos parecem existir para cada um dos componentes da dor.

O componente perceptivo-discriminativo é similar a qualquer outro processo sensorial. É discriminável no tempo, espaço e quanto à intensidade (o organismo identifica o estímulo como doloroso). O componente aversivo-cognitivo-motivacional compreende uma série de comportamentos defensivos que vão desde a retirada reflexa do membro até respostas emocionais complexas do tipo fuga/luta. Tais comportamentos são, em geral, acompanhados de fortes sensações

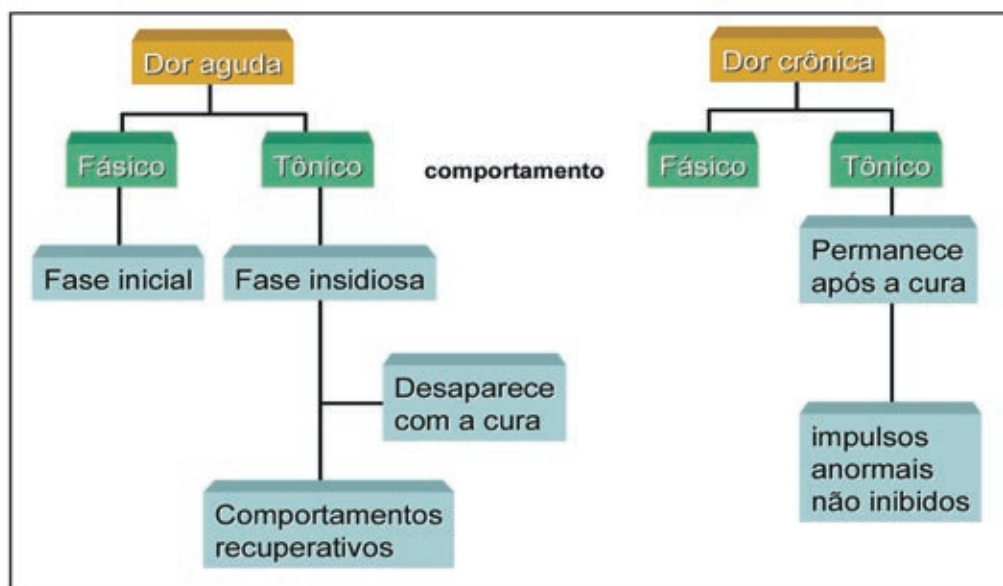


Fig. 8.3 - Diagrama ilustrativo da dor aguda e crônica com seus componentes fásico e tônico.

subjetivas de desconforto e de intensa motivação para aliviar ou terminar a dor. O indivíduo avalia o estímulo fásico em um contexto que envolve sua experiência passada de forma a estabelecer o real significado da injúria e determinar a resposta mais apropriada para ele. Assim, a resposta à injúria não é determinada apenas pelas propriedades do estímulo doloroso. Os aspectos motivacionais da dor produzem o desejo de reduzir, terminar ou mesmo fugir do estímulo nocivo. Portanto, determinados comportamentos são induzidos por

esta condição da mesma forma que fome, sede e necessidade de satisfação dos desejos sexuais também promovem comportamentos específicos. A forma, a intensidade e o contexto em que este componente se manifesta é decisivo na expressão da dor. Assim, injúrias traumáticas sofridas durante competições esportivas ou combate são frequentemente relatadas como relativamente não-dolorosas. Ao contrário, as mesmas injúrias produzidas em outras circunstâncias podem ser provocar muita dor.

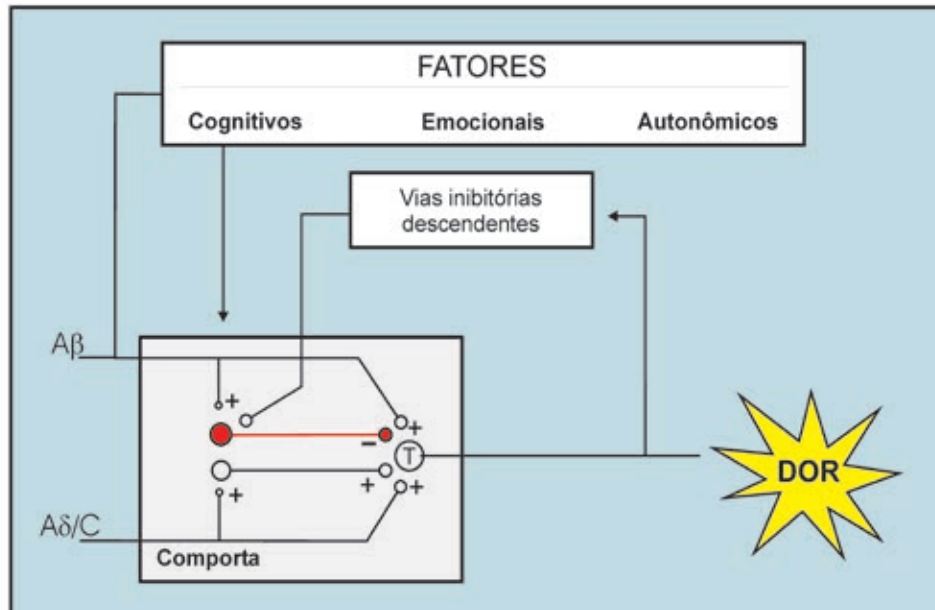


Fig. 8.4 - Sistema de comporta da dor. Estão representadas conexões excitatórias (círculos abertos) e inibitórias (círculos fechados) com a substância gelatinosa (SG) e sistemas inibitórios descendentes. O círculo fechado que faz contato inibitório com a célula transmissora da dor (T) indica que esta inibição pode ser pré-sináptica ou pós-sináptica. A substância P e o glutamato são candidatos a neurotransmissores liberados das fibras finas (F). G = fibras grossas.

Outra forma de classificar a dor foi proposta por Ronald Melzack, que enfatiza as diferenças entre dor aguda e dor crônica. Na dor aguda existe uma causa bem definida com um curso temporal característico, e a dor desaparece tão logo ocorra a cura da injúria. O rápido início da dor é referido como componente fásico, enquanto que a fase insidiosa, persistente, é referida como componente tônico. O componente tônico serve como meio de propiciar o repouso, cuidados e proteção da área lesada a fim de promover a cura. Entretanto, com a dor crônica, o componente tônico pode persistir mesmo após ter ocorrido a cura da injúria. Isto se deve, segundo Melzack, a impulsos de pequena magnitude que produzem uma atividade neural anormal. Normalmente, estes impulsos anormais são inibidos por mecanismos descendentes ativados por impulsos somáticos, viscerais e autonômicos, como também por impulsos ligados à personalidade ou emocionais que ativam mecanismos inibitórios descendentes. Quando ocorre um dano neuronal, após uma lesão de nervo periférico ou uma amputação (este caso, em particular, pode provocar a conhecida dor do membro fantasma), as influências centrais inibitórias são diminuídas, determinando que a atividade neural anormal seja induzida mesmo por estímulos não nocivos, de forma sustentada (Fig. 8.3).

8.3. TEORIA DA COMPORTA

Grande parte do nosso conhecimento sobre a dor tem sido organizado no chamado “modelo da comporta” da percepção da dor, proposto por Ronald Melzack e Patrick Wall, em 1965. Este modelo continua sendo periodicamente revisito e tornou-se um referencial teórico importante no estudo da dor (Fig. 8.4). Estes pesquisadores destacam dois aspectos na percepção da dor: primeiro, a dor depende do somatório da estimulação sensorial e não apenas da descarga de receptores especializados da dor; segundo, a sensação da dor está sujeita a um intenso controle central que influencia a entrada de impulsos dolorosos no corno dorsal da medula. De acordo com esta teoria, a área que sofre uma injúria envia dois tipos de informação para a medula espinal: um determinado pelas características específicas do estímulo aplicado (tátil, térmico ou pressão) que chega ao corno dorsal pelas fibras grossas, e outro determinado pela intensidade do estímulo, que chega ao corno dorsal pelas fibras finas. Ambos os tipos de estímulos excitam células transmissoras da dor nas camadas superficiais do corno dorsal, bem como células localizadas na lâmina II da substância gelatinosa. A diferença fundamental entre os dois tipos de estimulação dá-se ao nível

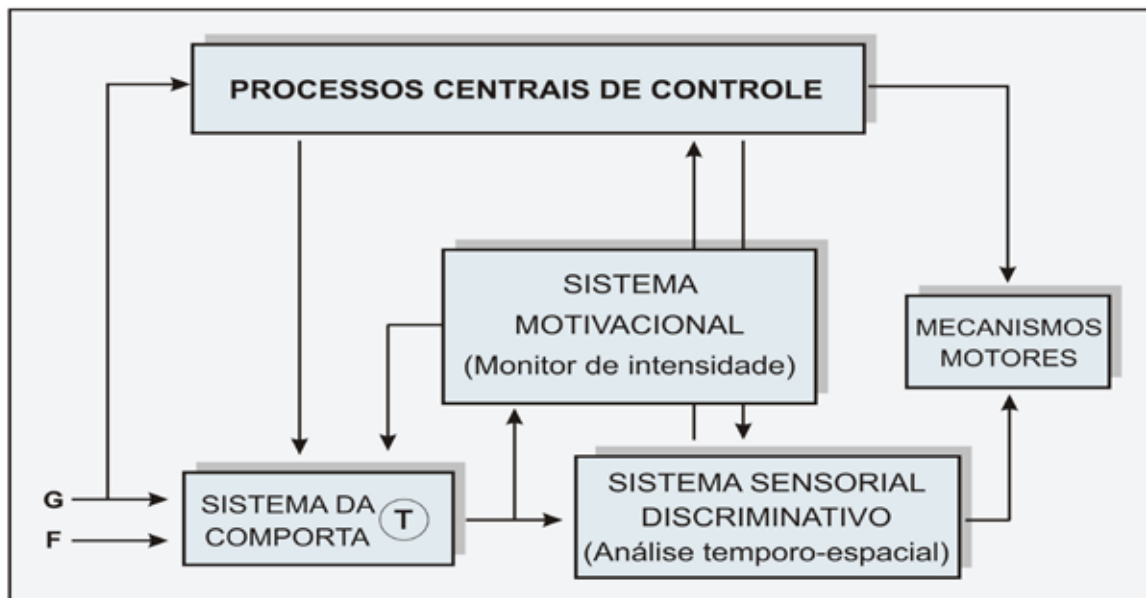


Fig. 8.5 - Diagrama ilustrativo do processo de transmissão da dor segundo a teoria da comporta. A dor não é apenas o resultado da ativação das fibras sensoriais de condução da informação nociceptiva. Fatores motivacionais, cognitivos e afetivos incidem sobre os mecanismos de condução nociceptiva no corno dorsal da medula, mais especificamente sobre as células transmissoras da dor, influenciando sua discriminação sensorial. Os impulsos conduzidos por estas células para o cérebro serão determinantes do grau da resposta motora ao agente nocivo. G = Fibras grossas. F = Fibras finas. T = Células transmissoras da dor.

da substância gelatinosa, onde as fibras finas estimulam células que potencializam a atividade das células transmissoras da dor (abrindo a comporta) e as fibras grossas excitam um tipo de célula que, ao contrário, tem um papel inibidor sobre as células transmissoras da dor (fechando, portanto, a comporta).

As células transmissoras da dor no corno dorsal da medula estão sujeitas às influências dos impulsos nociceptivos provenientes da periferia — que a elas chegam diretamente ou via substância gelatinosa — e também estão sob o controle inibitório descendente do cérebro. Este último mecanismo é disparado retroativamente por impulsos transportados pelas fibras A-delta de condução rápida, que levam a informação ao cérebro bem antes das vias espinais ascendentes de condução lenta. Este mecanismo explica os efeitos benéficos da acupuntura no tratamento da dor, como veremos um pouco mais adiante.

Atualmente, grande importância tem sido dada aos mecanismos cerebrais de controle da dor. Mais que uma simples abordagem teórica, a teoria da comporta destaca o papel primordial das variáveis psicológicas e como elas afetam a reação à dor. Isto se dá através da avaliação cognitiva e pelas informações de experiências passadas armazenadas nas áreas corticais supe-

riores relacionadas aos sistemas discriminativo e motivacional da dor. Com base nestas avaliações (cognitiva e da experiência prévia), as reações ao estímulo nociceptivo são constantemente modificadas. Particularmente em relação à dor crônica, o controle bem-sucedido da dor pode resultar da inibição de seu componente cognitivo-motivacional sem que haja modificação do seu componente sensorial. Como comentaremos no fim deste Capítulo é comum pacientes com câncer e sob tratamento com morfina relatarem que a dor persiste mas não se importam mais com ela. Portanto, o componente discriminativo-perceptivo da dor que resulta da ativação do córtex somestésico se associa a outros processos centrais na determinação do que sentimos como dor, mas pode ser dissociado dos fatores motivacionais, afetivos e cognitivos através de procedimentos adequados e específicos (Fig. 8.5).

Embora alguns estudos tenham falhado em fornecer suporte à teoria da comporta, existem fortes evidências que a sustentam. Por exemplo, está bem demonstrado que a estimulação das fibras de grande diâmetro do corno dorsal da medula fecha a comporta e promove alívio da dor. Além disto, a estimulação transcutânea ou direta de nervos sensoriais (acupuntura) promove alívio da dor por longos períodos. A hipnose, redução da ansiedade,

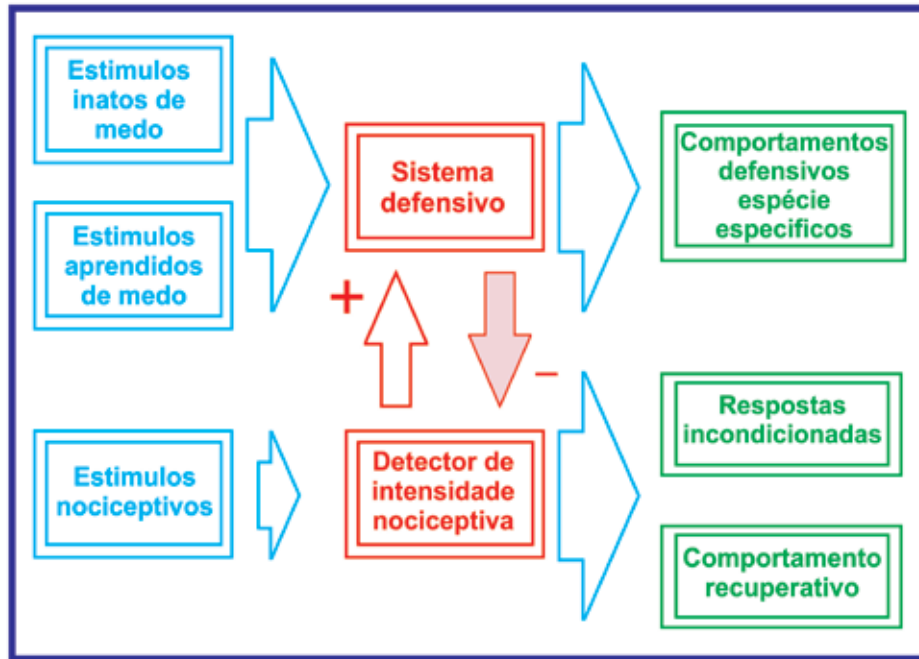


Fig. 8.6 - Interação entre processos induzidos por estímulos nociceptivos e por estímulos de medo. Todas as conexões são excitatórias, exceto a conexão entre o sistema defensivo e o detector de intensidade nociceptiva, que é inibitória. Esta inibição corresponde à analgesia. Diante da necessidade do indivíduo de se defender dos estímulos nocivos, a dor não favorece a reação do indivíduo e é mesmo prejudicial à expressão do comportamento defensivo e, portanto, deve ser suprimida.

dessensibilização, distração da atenção e outras abordagens comportamentais têm resultado em alternativas eficazes e suplementares à farmacologia e cirurgia no controle da dor. Os efeitos benéficos destas estratégias se dão principalmente no plano cognitivo-motivacional da dor.

A dor também perturba o comportamento finalístico, requer atenção imediata e serve como reforçador negativo primário em uma variedade de situações. Suprime o comportamento com o qual é contingente e mantém um amplo repertório de respostas de esquiva e fuga. A teoria da dor na ótica de uma experiência sensorial aferente e única. Enfatizar somente as características sensoriais da dor no estudo de suas bases neurais é ignorar suas propriedades motivacionais e afetivas e confrontar somente parte do problema. Da mesma forma, é necessário considerar as várias formas de tratamento existentes para a dor e não apenas bloquear o impulso sensorial por procedimentos cirúrgicos ou farmacológicos.

8.4. ASPECTOS MOTIVACIONAIS DA DOR

Os estímulos sensoriais que dão origem à percepção da dor servem como estímulos primários para o comportamento de fuga/luta. Assim, é de interesse saber como os mecanismos sensoriais da percepção da dor estabelecem contato com os processos neurais subjacentes ao comportamento defensivo. Já vimos anteriormente que, do ponto de vista anatômico, existe uma superposição considerável entre os substratos neurais que subservem à dor e ao medo ao nível do teto mesencefálico. Além disto, existem evidências de que o medo inibe a dor ou, pelo menos, aquelas reações pelas quais a avaliamos.

R. C. Bolles e M. Fanselow apresentaram, em 1980, um modelo denominado perceptivo-defensivo-recuperativo (PDR), no qual comportamentos distintos são induzidos pelo medo e pela dor, isto é, a injúria de um lado e a expectativa da dor de outro ativam sistemas motivacionais inteiramente

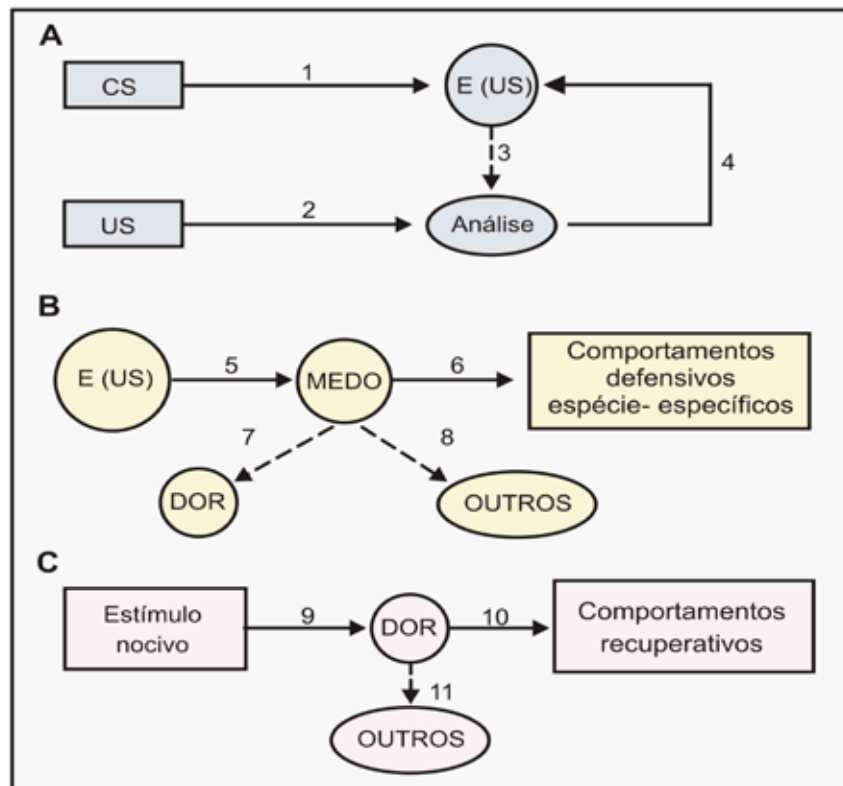


Fig. 8.7 - O modelo perceptivo-defensivo-recuperativo. **A.** Fase perceptiva. 1. O estímulo condicionado (CS, o ambiente da farmácia, por exemplo) cria a expectativa (E) do estímulo nocivo (US, a injeção). 2. As características do US (estímulo incondicionado) são analisadas. 3. Comparação das características do US apresentado com suas características esperadas. 4. Quaisquer discrepâncias geram sinais de erro. **B.** Fase defensiva. 5. A expectativa de um US traumático induz a motivação do medo. 6. O medo organiza comportamentos defensivos espécie-específicos. 7. O medo inibe a dor. 8. O medo inibe quaisquer outros sistemas motivacionais. **C.** Fase recuperativa. 9. Dano tissular ativa a dor. 10. A dor induz comportamentos recuperativos. 11. A dor inibe outros sistemas motivacionais.

diferentes que servem a funções distintas (Fig. 8.6). A ativação do sistema motivacional da dor induzida pela lesão promove comportamentos recuperativos tais como o repouso e cuidados com o organismo, visando acelerar o restabelecimento do indivíduo. Por outro lado, o medo produzido por estímulos associados a estímulos dolorosos induz o comportamento defensivo, ao mesmo tempo em que inibe a dor e os comportamentos que a acompanham. A ativação do sistema motivacional do medo, expressa pelo aparecimento da reação de congelamento ou comportamento de fuga, tem como função organizar a percepção dos eventos ambientais que sinalizam perigo e defender o animal contra as ameaças naturais, como a predação. Os sistemas motivacionais do medo e da dor servem a funções competitivas e diferentes, de forma a gerar processos de inibição mútua. O medo ativa mecanismos opióides endógenos que inibem o sistema motivacional da

dor cuja expressão pode competir, e até mesmo ser incompatível, com o comportamento defensivo.

Uma descrição mais detalhada do modelo perceptivo-defensivo-recuperativo de Bolles e Fanselow é aqui feita com a finalidade de aprofundar a compreensão da inter-relação entre os mecanismos motivacionais do medo e da dor.

Fase Perceptiva

É uma fase muito breve, quando o estímulo traumático é detectado, codificado e memorizado (fase de aprendizagem). A aprendizagem é primariamente pavloviana, de forma que outros estímulos que servem como sinais contextuais para o estímulo traumático tendem a evocar comportamento defensivo no futuro (Fig. 8.7A). Imagine a dor provocada, por exemplo, por uma injeção intravenosa administrada em uma determinada farmácia. O simples fato de voltar mais tarde ao mesmo local já provoca reações desagradáveis como calafrio,

medo e vontade de se afastar o mais rapidamente possível do local. O papel da aprendizagem é o de fazer com que o estímulo condicionado induza uma expectativa do estímulo incondicionado. Se o estímulo incondicionado ocorre novamente, as suas características reais são confrontadas com as características esperadas. Quaisquer discrepâncias entre os sinais percebidos e esperados geram correções pelo sistema de aprendizagem e memória de forma a evitar expectativas errôneas no futuro. É a expectativa do estímulo incondicionado que gera o comportamento defensivo. Na conversão da nocicepção em dor estão envolvidos fatores como experiência prévia, cognitivos, contexto cultural e social.

Fase Defensiva

É a fase em que o animal reage ao trauma, e o comportamento defensivo é mobilizado para a auto-preservação imediata (Fig. 8.7B). Esta fase é caracterizada por medo intenso e reduzida sensibi-

lidade à dor. A dor é vista como uma potente fonte de comportamento defensivo, seja porque induz com facilidade respostas condicionadas, seja porque reforça o medo ou motiva o comportamento defensivo diretamente. A dor não serve a qualquer finalidade no momento em que os animais podem usar todos os seus recursos para a defesa. Sistemas analgésicos endógenos inibem a dor nesta fase, favorecendo os comportamentos defensivos.

Fase Recuperativa

A função desta fase é promover a cura da injúria (Fig. 8.7C). O perigo já passou e o sistema motivacional da dor é ativado pelos estímulos provenientes do dano tissular. Nessa fase, prevalecem os comportamentos recuperativos visando ao tratamento da injúria. Como consequência disso, cuidados corporais e repouso predominam e há uma inibição de qualquer outro tipo de motivação.

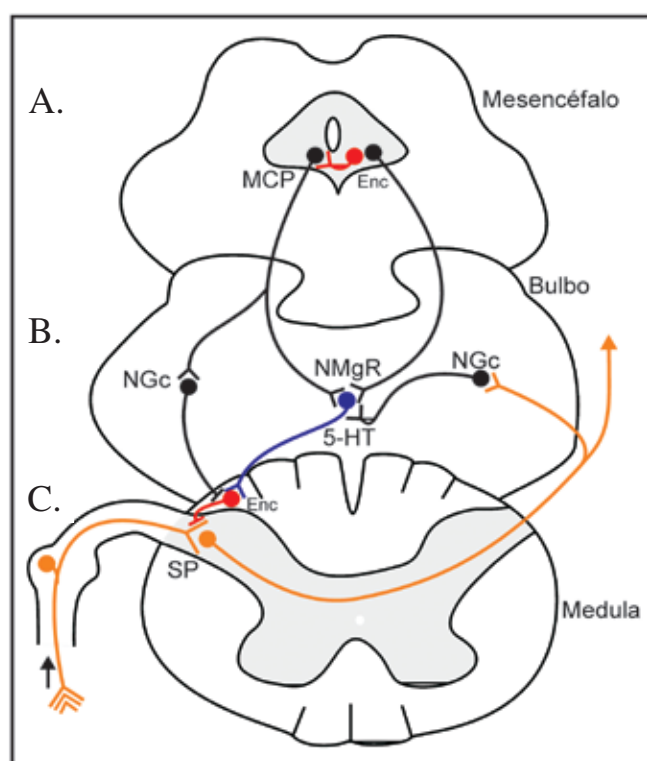


Fig. 8.8 - Sistema endógeno de controle da dor (auto-analgésico). A. **Nível mesencefálico.** A substância cinzenta periaquedutal ventral (SCP) é rica em encefalinas (E) e receptores opióides, mas os detalhes das conexões anatômicas são ainda pouco conhecidos. Microinjeções de pequenas quantidades de morfina nesta região produzem analgesia intensa. B. **Nível bulbar.** O núcleo magno da rafe (NMgR) e núcleos reticulares adjacentes, núcleos gigantocelular e magnocelular (NGC), recebem impulsos excitatórios da SCP e, por sua vez, enviam projeções serotoninérgicas para o corno dorsal da medula. C. **Nível espinal.** As projeções serotoninérgicas chegam ao corno dorsal da medula pelo funículo dorsolateral, onde exercem um efeito inibitório sobre as células transmissoras da dor. Estas células projetam-se em sítios supra-espinhais e, indiretamente, através do núcleo gigantocelular, fazem contato com os sistemas analgésicos descendentes estabelecendo, desta forma, uma alça de retroalimentação negativa.

Os indivíduos tornam-se mais sensíveis e reativos à estimulação ambiental.

8.5. CONTROLE SUPRA-ESPINAL DA DOR

A capacidade de controlar a dor faz parte de nossa experiência subjetiva. Em momentos de estresse, esforço físico intenso ou grande concentração, estímulos que são normalmente dolorosos, podem ser tolerados. Isto implica a existência de um sistema fisiológico de controle da dor. A aceitação científica da acupuntura é um reconhecimento deste sistema. O conhecimento da anatomia, fisiologia e farmacologia deste sistema advém do estudo de pacientes que sofrem de dor intratável e de drogas que promovem efeitos benéficos nestas condições (por exemplo, a morfina). Um problema derivado do uso dessas drogas é que elas produzem, em geral, efeitos colaterais sérios como tolerância, dependência psicológica e depressão respiratória. Assim, novas drogas, técnicas cirúrgicas e outras estratégias podem surgir do nosso conhecimento dos sistemas endógenos supressores da dor em nosso organismo.

Um dos grandes passos para a elucidação da anatomia deste sistema surgiu da observação de D. V. Reynolds de que a estimulação da substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, nos seus aspectos ventrais (SCPV), promovia uma analgesia suficiente para uma cirurgia em um rato. A seguir, o mesmo procedimento foi utilizado em homens com resultados satisfatórios. Uma década mais tarde, observou-se em animais de laboratório que a microinjeção de morfina nesta mesma região produzia analgesia comparável àquela induzida pela estimulação elétrica, sugerindo que, pelo menos, parte do efeito analgésico desta droga pudesse se dever a uma ação na SCPV.

Os axônios das células que transportam os impulsos inibitórios da SCPV para a medula espinal fazem parte do funículo dorsolateral. A secção deste trato abole os efeitos analgésicos da estimulação elétrica ou da microinjeção de compostos opióides na SCPV. A substância cinzenta periaquedutal conecta-se densamente com núcleos bulbares, particularmente o núcleo magno da rafe e os núcleos gigantocelular e paragigantocelular. Estes núcleos projetam-se no corno dorsal da medula via funículo dorsolateral. Como a estimulação destes núcleos — principalmente do núcleo magno da rafe — produz potente analgesia, acredita-se que eles sejam um relê ou plataforma importante da

via antinociceptiva entre a SCPV e a medula espinal (Fig. 8.8).

Atualmente, acredita-se que as conexões anatômicas entre a SCPV — núcleo magno da rafe — via espinal formam uma alça antinociceptiva de retroalimentação negativa. Este conceito pressupõe que o estímulo nocivo ativa neurônios no corno dorsal da medula, os quais estimulam o núcleo magno da rafe através de uma via espinal ainda desconhecida. Este aspecto está ilustrado na Fig. 8.4. Notar as vias inibitórias descendentes incidindo sobre os mecanismos neurais ativados pelos estímulos nociceptivos que chegam no corno dorsal da medula. O núcleo magno da rafe, por sua vez, exerce um controle inibitório sobre as células transmissoras da dor no corno dorsal da medula, resultando em uma redução na sensibilidade ao estímulo doloroso. Apoiando esta idéia estão os estudos mostrando que o estímulo nocivo aumenta a frequência de descarga das células do núcleo magno da rafe, da mesma forma que faz a morfina. Além disso, a estimulação do núcleo magno da rafe produz analgesia, enquanto que a sua lesão resulta na inibição deste sistema analgésico endógeno. É possível que a acupuntura produza analgesia por ativação deste sistema.

Dois núcleos também merecem destaque nos processos de analgesia endógena. O primeiro é o núcleo reticularis gigantocelularis, situado lateralmente ao núcleo magno da rafe no bulbo. O núcleo reticularis gigantocelularis mostra uma sensibilidade aos efeitos analgésicos da morfina, que chega a ser 500 vezes maior que a mostrada pela SCPV. Mas, curiosamente, a lesão deste núcleo não atenua os efeitos analgésicos produzidos pela administração sistêmica de morfina, como ocorre quando se promove a lesão do núcleo magno da rafe. Da mesma forma, enquanto que a administração local de naloxone no núcleo magno da rafe bloqueia a analgesia da morfina, o mesmo não ocorre após aplicação local deste antagonista opióide no núcleo reticularis gigantocelularis. Este núcleo deve, portanto, participar dos mecanismos de analgesia endógenos de maneira diferente da SCPV ou do núcleo magno da rafe. A outra estrutura que tem ganhado considerável importância ultimamente é o núcleo pré-tectal anterior, localizado nos aspectos dorsomediais do tálamo. A sua estimulação elétrica, com baixa intensidade de corrente e por breves períodos, produz uma analgesia de longa duração em ratos (cerca de uma hora quando medida pelo teste da retirada da cauda). Estes efeitos são mediados por fibras que descem pelo funículo dorsolateral da medula, uma vez que a secção deste feixe abole

Tabela 8.1. Sumário dos efeitos resultantes da interação de agonistas opióides com os diversos tipos de receptores opióides

μ —	Analgesia supra-espinal, depressão respiratória, euforia e dependência física.
κ —	Analgesia espinal, miose, sedação e disforia.
δ —	Alterações do comportamento afetivo.
σ —	Disforia, alucinações, estimulação vasomotora, estimulação respiratória e dilatação pupilar.

o efeito antinociceptivo. Além disto, a estimulação de áreas rostrais desse núcleo parece possuir propriedades reforçadoras positivas, dado que os animais implantados com eletrodos nessa região se auto-estimulam. Estes achados mostram que a estimulação deste núcleo parece ser muito mais eficaz que a estimulação da SCPV, e poderá ser uma alternativa importante na busca de novos procedimentos no alívio ou tratamento da dor clinicamente intratável.

8.6. RECEPTORES E LIGANTES OPIÓIDES

Um dos grandes avanços no estudo da representação central da dor ocorreu com a descoberta de receptores opióides no SNC através de pesqui-

sas desenvolvidas independentemente por S. H. Snyder, nos EUA, e L. Terenius, na Suécia, em 1973. Estes autores mostraram, em estudos independentes, que drogas opióides, como a morfina, ligam-se de forma estereoespecífica a receptores opióides. Estudos de mapeamento destes receptores no SNC mostraram que eles têm uma distribuição seletiva ao longo de sistemas neuronais que conduzem e integram informações dolorosas, destacando-se estruturas do sistema límbico e a substância cinzenta periaquedutal. Em vista destas descobertas, surgiu a idéia de que os receptores desenvolveram-se no curso da evolução para reconhecerem substâncias produzidas pelo próprio organismo (ligantes), também resultantes do mesmo processo evolucionário, e que ambos (receptores e ligantes) servem a um papel adaptativo.

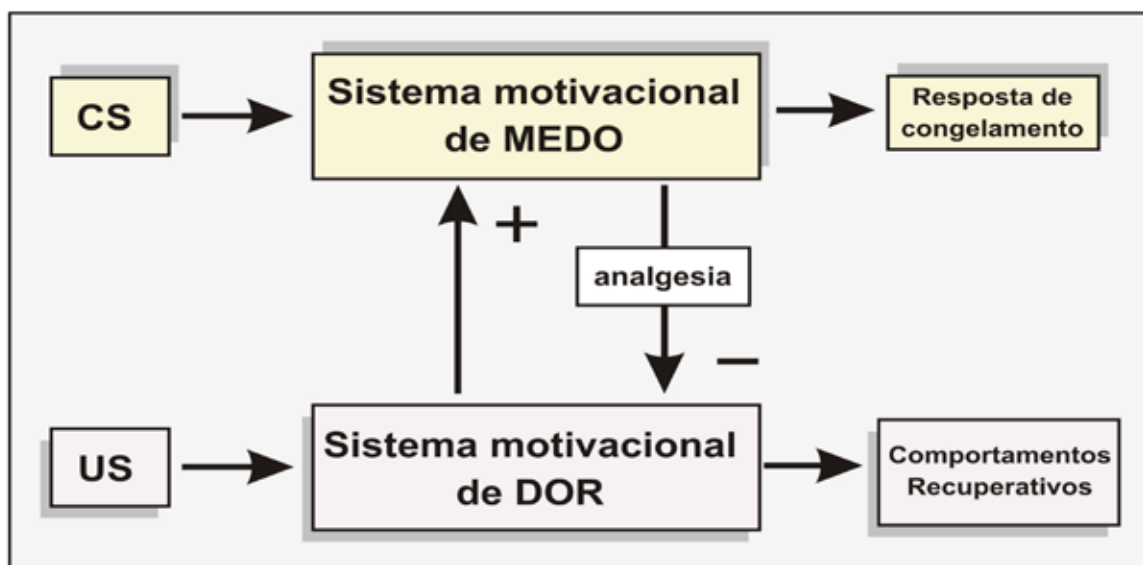


Fig. 8.9 - Diagrama ilustrativo da analgesia induzida pelo estresse. Diante de estímulos que sinalizam perigo (um som ou uma luz previamente associados a choques elétricos nas patas) o animal apresenta uma resposta de medo condicionado expressa pelo congelamento concomitantemente a uma analgesia de intensidade correspondente ao grau de medo experimentado pelo animal. CS = estímulo condicionado. US = estímulo incondicionado.

Em 1975, J. Hughes e colaboradores descobriram a presença de opióides endógenos no SNC, as encefalinas (pentapeptídios) e as endorfinas (peptídios com 31 aminoácidos). Um pouco mais tarde, um outro grupo de ligantes endógenos, as dinorfinas, foi identificado no SNC.

Na década de 80, o uso da técnica de DNA recombinante revelou que estes ligantes opióides pertencem a três famílias de peptídios geneticamente distintas. Um gene codifica a síntese de pró-opiomelanocortina (POMC), que é o precursor da β -endorfina e de peptídios não-opioides como o ACTH, β -LPH e o α -MSH. Um segundo gene codifica a síntese do precursor pró-encefalina. Um terceiro gen codifica a síntese do precursor pró-dinorfina. Ao mesmo tempo, vários trabalhos mostravam a existência de múltiplos e diferentes receptores opioides (subtipos de receptores opioides) no SNC: os receptores μ (mu), κ (kapa), δ (delta) e σ (sigma), que mostravam diferentes afinidades aos ligantes opioides endógenos, bem como às drogas opioides administradas exogenamente. A β -endorfina tem alta afinidade para os sítios receptores μ e δ e baixa afinidade para os receptores κ . As encefalinas ligam-se seletivamente aos receptores δ , e as dinorfinas aos receptores κ . Diferenças genéticas podem existir e implicar em diferenças individuais ou entre raças quanto aos ligantes endóge-

nos (síntese, liberação, metabolismo), ao receptor (número e afinidade dos sítios receptores) e ao processamento da interação ligante-receptor.

As moléculas precursoras e os peptídios delas derivados estão amplamente distribuídos no SNC, mas uma análise cuidadosa permite a visualização de alguma seletividade ou distribuição funcional destes peptídios. Assim, uma concentração maior dos mesmos pode ser observada em áreas correlacionadas com a percepção da dor — lâminas I e II da medula espinal; com a modulação do comportamento afetivo — amígdala, hipocampo, *locus coeruleus* e córtex cerebral; e com a regulação do sistema nervoso autônomo e funções neuroendócrinas — bulbo e eminência média do hipotálamo.

8.7. SEROTONINA E ANALGESIA

Até aqui vimos o envolvimento de mecanismos opioides endógenos na produção da analgesia. Outro neurotransmissor importante que também participa nestes processos é a serotonina. O núcleo magno da rafe é o principal núcleo serotoninérgico envolvido na antinocicepção. Acredita-se que suas fibras serotoninérgicas descendentes exerçam um controle inibitório sobre a transmissão da dor no

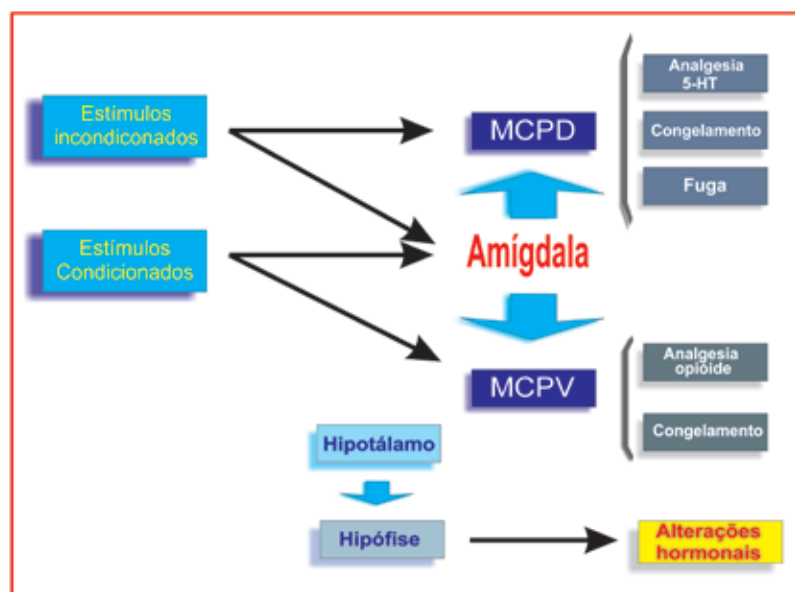


Fig. 8.10 - Dissociação da mediação química da analgesia associada ao medo condicionado e incondicionado. A substância cinzenta periaquedutal ventral (MCPV) possui substratos neurais para organizar o medo condicionado. A analgesia que resulta da estimulação elétrica da MCPV é de natureza opióide. Por outro lado, comportamentos incondicionados de medo e analgesia não-opióide, mediada pela serotonina, resultam da estimulação da substância cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD). A amígdala participa dos processos neuroquímicos subjacentes aos dois tipos de medo, com seus componentes comportamentais e sensoriais característicos.

corno dorsal da medula e que a liberação de serotonina pelos terminais nervosos desta via seja a responsável pela analgesia observada pela estimulação elétrica do núcleo magno da rafe.

Sabe-se, já há algum tempo, que a administração intravenosa de antagonistas serotoninérgicos bloqueia a analgesia da morfina administrada na SCPV. A idéia corrente para explicar estes efeitos é que a morfina ativa células na SCPV que, por sua vez, estimulam neurônios serotoninérgicos do núcleo magno da rafe a liberar 5-HT ao nível da medula espinal, onde este neurotransmissor exerce uma inibição sobre a transmissão da dor. Os antagonistas serotoninérgicos interrompem esta cadeia de eventos. Esta idéia é corroborada pela observação de que a administração de PCPA (para-clorofenilalanina, um bloqueador da síntese de serotonina) reduz os efeitos analgésicos da estimulação do núcleo magno da rafe e da SCPV. Além disso, a administração deste agente a humanos aumenta a sensibilidade a estímulos nocivos, de forma que mesmo estímulos normalmente inócuos passam a ter propriedades nocivas quando aplicados à superfície cutânea destes indivíduos, fenômeno descrito como *alodinia*. Nesta mesma linha de observações, sabe-se que drogas que bloqueiam a recaptção de serotonina e, por conseguinte, aumentam a atividade de vias serotoninérgicas, produzem analgesia em ratos e têm sido usadas no tratamento da dor crônica, como veremos em seguida. Por fim, como evidência adicional de uma interação entre opióides e 5-HT na analgesia endógena, a administração de neurotoxinas que destróem seletivamente vias serotoninérgicas, como a 5,7-diidroxitriptamina, inibem a analgesia produzida pela administração sistêmica de morfina.

8.8. ANALGESIA INDUZIDA PELO ESTRESSE

Um dos componentes mais importantes da resposta do organismo a situações de emergência é a redução da sensibilidade à dor. Face a demandas comportamentais impostas por exposição a situações estressantes, tais como aquelas envolvendo predação, defesa, dominância ou condições ambientais desfavoráveis ou ameaçadoras, as reações normais de um organismo à dor poderiam mostrar-se desvantajosas. A dor normalmente promove um conjunto de reflexos de retirada, fuga, repouso e outros comportamentos recuperativos, como visto anteriormente. Face a uma situação estressante, estas respostas podem ser suprimidas em favor de comportamentos mais adaptativos.

Por exemplo, quando um animal de laboratório é exposto a um choque elétrico nas patas pareado a um estímulo neutro (por exemplo uma luz, o próprio contexto ou um som, usados como um estímulo condicionado) e é, algum tempo depois, exposto ao estímulo condicionado sozinho sua sensibilidade a estímulos dolorosos é reduzida (Fig. 8.9).

O curso temporal da analgesia pelo estresse pode durar de minutos a horas, dependendo do tipo de agente estressante utilizado, sua severidade e os métodos utilizados para medir a analgesia. Exposições repetidas ao mesmo agente estressante leva a um declínio progressivo da resposta analgésica, revelando que este fenômeno é suscetível de sofrer tolerância. Se as respostas naturais do organismo às situações de emergência incluem também uma redução à sensibilidade à dor, então parece razoável supor que o sistema analgésico que utiliza opióides endógenos possa participar na mediação do comportamento defensivo. Evidências inequívocas da existência deste mecanismo têm se acumulado na literatura a partir dos estudos clássicos realizados por K. A. Miczek, nos EUA. Ao lado disso, vários trabalhos também apontam para a existência de um tipo não opióide de analgesia induzida pelo estresse, provavelmente mediada pela serotonina. Evidências de várias fontes, muitas delas de estudos realizados em nosso laboratório em Ribeirão Preto, têm mostrado que a analgesia que acompanha as respostas de medo condicionado é mediada por mecanismos opióides enquanto que aquela que está associada a respostas de medo incondicionadas é mediada pela serotonina. De fato, as pesquisas têm confirmado que é de natureza opióide a analgesia que acompanha as respostas defensivas que resulta da estimulação dos substratos neurais do medo condicionado na SCP ventral e que a analgesia que acompanha as respostas incondicionadas de medo induzidas pela estimulação do teto mesencefálico (particularmente da SCP dorsal) é de natureza serotoninérgica (Fig. 8.10).

Dentre os procedimentos de laboratório que induzem analgesia do tipo opióide, isto é, sensíveis ao bloqueio pelo naloxone, destacam-se o choque prolongado nas patas e a reação defensiva de um animal intruso ao ataque ofensivo desferido pelo animal residente no teste de conflito social. Esta idéia é consistente com as observações de K. A. Miczek, mostrando que o naloxone (antagonista específico de receptores opióides) injetado diretamente na substância cinzenta periaquedutal do animal intruso bloqueia esta analgesia. Outros testes, tais como o choque breve nas patas e o nado

em água fria, induzem uma analgesia que não é antagonizada pelo naloxone, indicando sua natureza não-opiíide.

Estudos que buscam explicar os mecanismos neuro-humorais da analgesia induzida pelo estresse têm mostrado que praticamente todo agente físico estressante produz um aumento dos níveis plasmáticos de ACTH, corticosterona e β -endorfina, mas nem todo agente estressante produz analgesia. Não obstante, são freqüentes os relatos de soldados feridos em batalha ou de atletas contundidos em competições que experimentaram intensa analgesia. É possível que, em homens, o estresse induza analgesia somente em situações extremas ou nas que representem alguma ameaça à vida.

Várias evidências favorecem a idéia de que são os estímulos associados à dor ou aqueles que sinalizam ou antecipam a dor e, por extensão, o estado aversivo gerado por eles que induzem analgesia, e não o estímulo nocivo em si. Estas evidências apontam para a noção, já discutida anteriormente, de que existe uma dissociação entre os substratos neurais do medo e da dor. De fato, são poucas as sobreposições anatômicas entre estes dois processos. Evidências farmacológicas também apontam para a separação entre os mecanismos fisiológicos subjacentes à dor e ao medo. Os analgésicos tipo morfina reduzem a resposta ao estímulo doloroso (por exemplo, ratos ou camundongos apresentam maior tempo de permanência à exposição ao asfalto aquecido ou a uma grade eletrificada), enquanto não alteram a resposta comportamental defensiva a um estímulo condicionado, previamente associado a um estímulo doloroso. Por outro lado, drogas benzodiazepínicas, que são antiaversivas em vários testes de medo ou conflito (reduzindo as respostas comportamentais defensivas ao estímulo condicionado previamente pareado ao estímulo doloroso), não apresentam propriedades analgésicas.

Estudos de expressão emocional humana confirmam estas inferências, dado que as expressões características de medo e dor são bastante diferentes uma da outra. Na realidade, quando elas interagem, como vimos anteriormente, é para se inibirem mutuamente. Tempos atrás, realizamos um estudo com a finalidade de verificar se o substrato neural do medo na substância cinzenta periaquedutal dorsal podia também ser recrutado por mecanismos neurais que subservem à dor. A morfina e o midazolam (um composto ansiolítico) microinjetados diretamente em sítios da substância cinzenta periaquedutal dorsal atenuaram as reações comportamentais e autonômicas induzidas por uma estimulação aversiva indutora do medo

(estimulação elétrica da mesma estrutura mesencefálica) sem influenciar as reações comportamentais e autonômicas induzidas pela estimulação dolorosa das patas. Estes resultados sugerem que a população neuronal responsável pelos efeitos nociceptivos é diferente daquela que comanda a reação defensiva de medo no teto mesencefálico.

Sumarizando o que foi considerado neste tópico, podemos dizer que as informações nociceptivas que ascendem na medula espinal ativam a substância cinzenta periaquedutal ventral que, por sua vez, envia impulsos inibitórios descendentes via núcleo magno da rafe até a medula espinal, onde exercem um controle inibitório sobre a atividade das células transmissoras da dor. Estes mecanismos são também operantes durante a analgesia induzida por estados de medo ou situações de ameaça, também conhecida por analgesia induzida pelo estresse. Dependendo da natureza e da intensidade do estímulo aversivo, a analgesia resultante pode ser mediada por ligantes opiíides liberados no cérebro e pituitária ou, então, mediada por outros neurotransmissores, entre os quais destaca-se a serotonina como o candidato mais promissor.

8.9. DORES CRÔNICAS

Como vimos anteriormente, na classificação de R. Melzack e P. Wall, a dor crônica caracteriza-se pela continuidade do componente tônico da dor, mesmo depois de o fator nocivo ou predisponente ter desaparecido. Para o diagnóstico de dor crônica, o DSM-IV exige que haja pelo menos seis meses de preocupação com a dor e a inexistência de uma patologia orgânica responsável pela dor neste período. A dor crônica pode surgir como consequência de doenças estruturais ou funcionais da maioria dos órgãos do corpo (embora estas doenças já não mais estejam presentes) ou sem que tenha sido detectada qualquer injúria neuronal aparente. No primeiro caso, para citar um exemplo, a fase aguda do herpes zoster que cursa com dor intensa, em geral, termina em três ou quatro semanas, na maioria das pessoas, mas pode se desenvolver numa dor crônica excruciante em algumas delas. No segundo caso, situa-se a neuralgia do trigêmio ou as neuralgias que são provocadas por ativação de mecanismos de memória associados a experiências anteriores de natureza aversiva. Esta última condição pode ser observada em pacientes com os chamados distúrbios do estresse pós-traumático, uma forma de ansiedade

catalogada no DSM-IV. Em qualquer caso, a dor apresenta duração variável, de meses a anos.

Independente de como tenha surgido, entretanto, a dor crônica promove um padrão comportamental característico no qual, ao lado da dor que os pacientes referem como uma experiência extremamente desagradável, diferente de qualquer outra que tenham sentido anteriormente, também compõem o quadro sintomas vegetativos, tais como distúrbios do sono, irritabilidade e perda do apetite (ao contrário das respostas simpáticas que prevalecem na dor aguda). O paciente torna-se isolado socialmente e pode desenvolver depressão.

8.9.1. Classificação

Baseado no que foi comentado acima e segundo o mecanismo fisiopatológico, a dor tem sido classificada em nociceptiva, neuropática ou psicogênica. Em termos conceituais no entanto, o termo “dor nociceptiva” é de certa forma redundante pelo fato de que a nocicepção é definida como a percepção do estímulo doloroso real ou potencial. Dessa maneira, tem sido proposta a substituição do termo “dor nociceptiva” por “dor fisiológica” uma vez que resulta da estimulação química ou física de nociceptores aferentes primários com ativação contínua das vias centrais da dor (Backonja, 2003). A dor neuropática resulta da lesão do sistema nervoso central (síndrome da dor central) ou do sistema nervoso periférico causado por trauma, infecção (neuropatia pós-herpética), isquemia, doença degenerativa, invasão tumoral, injúria química ou metabólica ou radiação. A dor psicogênica está relacionada à prevalência de fatores psicológicos na gênese da dor desde seus estágios iniciais.

A dor “nociceptiva” ou “fisiológica” pode aparecer, por exemplo, como dor lombar após uma aracnoidite, lesão de discos intervertebrais, surgir de doenças estruturais ou funcionais da maioria dos órgãos do corpo, secundárias a espasmos e inflamações musculares e câncer. A prevalência deste tipo de dor é extremamente alta. Só para se ter uma idéia, a dor lombar, sozinha, responde por mais de dois milhões de consultas médicas anualmente, nos Estados Unidos, e já incapacitou aproximadamente sete milhões de norte-americanos. A idade predominante de aparecimento é na quarta e quinta décadas, uma vez que a tolerância à dor declina com a idade.

Algumas condições de dor neuropática são caracterizadas pela dor do membro-fantasma (a dor é percebida na região do membro amputado;

cerca de 60% dos indivíduos que sofreram algum tipo de amputação apresentam este distúrbio), secção de plexos nervosos, dores centrais, tais como a dor da paraplegia e dores provenientes de lesões talâmicas (dor talâmica), e disestesia (perturbação sensorial, principalmente do tato) pós-cordotomia.

A dor psicogênica é fortemente dependente das características da personalidade do indivíduo. Algumas destas características são associadas a uma susceptibilidade aumentada à dor. Traços de personalidade e dor podem também emergir com doenças mentais, e a dor pode ser uma característica proeminente em várias doenças mentais como a ansiedade generalizada e a depressão, como veremos a seguir. Os sítios de aparecimento da dor psicogênica variam muito, mas a dor lombar, abdominal, facial e a cefaléia são as mais comuns.

Os três tipos de dor acima descritos acabam sendo, na realidade, uma mistura inextrincável de componentes psicológicos e somáticos. Em termos da experiência consciente, não existem provavelmente diferenças entre elas, embora uma possa potencializar a outra.

8.9.2. Associação com outras doenças mentais

Há muito tempo existe o reconhecimento de que a dor possui claro valor adaptativo para o indivíduo na medida que o leva a perceber o dano tissular iminente e evitando, assim, a ameaça à sua sobrevivência. A constatação de que a dor é, portanto, um sinal de aviso à injúria potencial provém também de estudos com pessoas portadoras de analgesia congênita ou que apresentam uma insensibilidade congênita à dor. A análise cuidadosa destas pessoas mostra que a sua expectativa de vida é reduzida. Elas morrem prematuramente devido aos efeitos de trauma ou infecções que não são reconhecidos ou detectados.

A dor crônica gera disfunções psicológicas e sociais importantes. A relação inversa também existe, uma vez que problemas psicossociais freqüentemente causam uma intensificação das queixas de pacientes que sofrem de dor crônica. Além disto, são inúmeros os relatos na literatura mostrando que em alguns tipos de ansiedade e na depressão existe um aumento da vulnerabilidade à dor.

Entre os vários sintomas de natureza autonômica que acompanham a depressão reativa, como palpitações, tremores, urgência de micção, sentimento de opressão torácica e respiração ofegante, a dor é a queixa mais comum nestes pacientes e pode afetar praticamente qualquer parte do corpo.

Cefaléias tornam-se mais frequentes e, em geral, mais difusas, as dores das articulações tornam-se mais intensas, e assim por diante. A estreita relação entre a depressão e a dor tem levado vários autores a considerar a depressão como uma “dor psíquica”. Nestes casos, os analgésicos são de eficácia limitada, e os pacientes podem tornar-se bastante afetados emocionalmente pela dor.

8.9.3. Tratamento

Com base no conceito de um sistema específico de dor, bloqueios anestésicos de nervos e processos cirúrgicos ablativos foram bastante utilizados no passado. Partia-se da premissa de que se as vias do sistema de condução da dor eram bloqueadas por estas técnicas, os impulsos não alcançariam o “centro da dor” e, conseqüentemente, não seriam mais processados no cérebro. Entretanto, alguns pacientes desenvolviam, após um período de 6 a 18 meses depois destes procedimentos, uma sensação de uma natureza peculiar que podia ser pior que a dor inicial. As células na região do nervo lesado que perderam seus impulsos sensoriais passam a gerar impulsos anormais que produzem alterações no SNC, expressando-se por sensações altamente desagradáveis e, por vezes, insuportáveis. Em alguns casos, quando a dor continua resistente a todos os tipos de tratamento, algumas técnicas de lesão ainda são usadas, como aplicação de uma corrente elétrica ou injeção estereotáxica de compostos tóxicos como o álcool no gânglio do trigêmio, na neuropatia facial.

O maior índice de alívio da dor crônica tem sido obtido com o uso dos antidepressivos tricíclicos, como a imipramina. Estes compostos aumentam a neurotransmissão mediada pela serotonina por promoverem uma inibição de sua recaptação nos seus terminais nervosos. Não está definitivamente esclarecido, entretanto, se a remissão da dor provocada por estas drogas é dependente ou não dos seus efeitos antidepressivos. Em favor da independência de efeitos, ou de que a depressão nestes casos é secundária à dor, tem-se observado que em certos tipos de dor crônica, como a dor facial, os sintomas psiquiátricos desapareceram com a remissão da dor decorrente deste tratamento e não reapareceram com a recorrência da dor após a interrupção do tratamento.

As dores crônicas, em geral, não são suscetíveis a um só tipo de tratamento. A explicação para esta resistência está em que os processos subjacentes à dor crônica são multifatoriais. Além da farmacoterapia, devem também ser considerados as terapias comportamentais, a psicoterapia ou os treinos de relaxamento que reduzem a tensão ou

ansiedade. A técnica de “biofeedback” pode ser moderadamente útil, particularmente na enxaqueca, na dor miofascial e nos estados de tensão muscular, como a dor de cabeça tensional. Hipnose, estimulação nervosa transcutânea e estimulação da coluna dorsal têm também sido usadas com certo sucesso. Bloqueios de nervos e processos cirúrgicos ablativos são ineficazes na maioria dos pacientes, com a dor retornando após seis a 18 meses.

8.10. BIBLIOGRAFIA

1. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neurosciences* 7:309-338, 1984.
2. Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesthesia and Analgesia* 97: 785-790, 2003
3. Brandão ML. Psicobiologia do medo e do stress. <http://www.psicobio.com.br>
3. Brandão ML, De Luca MC. Chronic pain. Em: Brandão ML, Graeff FG (Eds) *Neurobiology of Mental Disorders*. New York. Nova Science Publishers, p. 125-156, 2006.
4. Bolles RC, Fanselow MS. A perceptual-defensive-recuperative model of fear and pain. *Behavioral Brain Sciences* 3:291-323, 1980.
5. Tasker RR. Management of nociceptive, deafferentation and central pain by surgical intervention. Em: Fields HL (Ed.) *pain syndromes in neurology*. London: Butterworths & Co., 143-200, 1990.
8. Hughes J. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Research* 88:295-308, 1975.
7. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE (Eds.). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York: MacMillan, 9ª edição, p. 521-556, 1996.
8. Kelly DD. Central representations of pain and analgesia. Em: Kandel FR, Schwartz JH, Jessell TM (Eds.). *Principles of neural sciences*. New York: McGraw-Hill, 2000.
9. Melzack R, Wall PD. *Textbook of pain*. Londres: Churchill Livingstone, 2000.
10. Merskey H. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain (Supl.)* 3:S1-S225, 1986.
11. Miczek KA, Thompson ML, Schuster L. Analgesia following defeat in an aggressive encounter: development of tolerance and changes in opioid recep-

- tors. *Annals of New York Academy of Sciences*, 467:14-29, 1986.
12. Prado WA, Roberts MHT. An assessment of the antinociceptive and aversive effects of stimulating identified sites in the rat brain. *Brain Research* 340:219-228, 1985.
 13. Rosenzweig MR, Breedlove SM, Leiman AL. *Biological Psychology: An introduction to behavioral, cognitive, and clinical neuroscience*. Massachusetts: Sinauer Associates, 213-246, 2002.

CAPÍTULO IX

ATENÇÃO



Em um dado momento, o cérebro humano é confrontado com uma variedade de estímulos: sons de várias fontes, sensações táteis da superfície inteira do corpo, impulsos visuais dos receptores da retina, estímulos gustativos, proprioceptivos e olfativos além dos estímulos interoceptivos como pensamentos, emoções, memórias e imagens. Na nossa vida de relação a palavra atenção é frequentemente empregada no sentido de se concentrar ou focalizar em alguma atividade, tarefa ou situação e denota o contrário de distração. Entretanto, se analisarmos detidamente esta dualidade podemos observar que prestar atenção a um determinado estímulo em nossa volta ocorre paralelamente à distração ou desatenção aos demais estímulos do meio. Em outras palavras, para estar atento a um determinado aspecto do ambiente o indivíduo necessita dar pouca ou nenhuma importância aos demais estímulos presentes em seu meio. Como exemplo disso, no burburinho de uma festa podemos desconsiderar o que está sendo dito ao nosso lado e conseguir entender o que está sendo falado a metros de distância. Isto é possível porque a atividade mental humana organizada possui alto grau de *direção e seletividade*. Entre os muitos estímulos que nos atingem, só respondemos àqueles que são particularmente importantes e correspondem aos nossos interesses, intenções ou tarefas imediatas.

Em um determinado momento a maioria dos sinais que nos chegam é irrelevante e torna-se, portanto, necessário conjugar nossos recursos para o processamento cognitivo das informações que realmente interessam e ignorar as demais. Entre o grande número de comportamentos possíveis, escolhemos aqueles que nos capacitam a atingir nossos objetivos imediatos ou a realizar um ato necessário. Da mesma forma, dentre todos os programas de ação que temos armazenados no nosso cérebro, só escolhemos aqueles essenciais ou necessários para realizar nossa tarefa ou atividade intelectual mais prementes. Este é o papel básico da atenção seletiva no processamento de informações. O cérebro exerce um controle seletivo sobre todas as informações que chegam pelos canais sensoriais do organismo. Não se trata apenas de um processo passivo de armazenamento de todos os estímulos ambientais que recebemos, mas o SNC possui mecanismos que nos permitem dirigir nossa atenção para os estímulos que são verdadeiramente relevantes. *Atenção* é o nome dado ao caráter direcional e à seletividade dos processos mentais organizados. Essa atenção seletiva é um processo complexo, com vários componentes como o alerta, a concentração, a seleção, a

perscrutação e a exploração. Através deste processo mantemo-nos vigilantes sobre o curso e o desenvolvimento de nossas ações de acordo com os planejamentos que realizamos.

Os processos que determinam a atenção envolvem atividades cooperativas na formação reticular, sistema límbico e estruturas corticais e subcorticais associadas à função sensorial e motora. De maneira geral, podemos dizer que dentre as estruturas cerebrais que processam as informações relativas à atenção destacam-se, sequencialmente, a formação reticular, tálamo e as áreas corticais responsáveis primariamente pelo processamento de um determinado estímulo particular, como o córtex occipital se o estímulo é visual, o córtex temporal, se o estímulo é auditivo, etc. Além da especialização funcional das diversas áreas do córtex occipital o sistema visual participa dos processos atencionais com alto grau de especialização hemisférica. Quando os indivíduos dirigem a atenção para as características globais de um objeto é o hemisfério direito que é ativado, e mais especificamente sua área visual V3, ao passo que focalizar a atenção nas características particulares de um objeto ativa o hemisfério esquerdo, particularmente sua área V2 (Fig. 9.1). Não é por acaso que a área V2 possui maior correspondência funcional com a retina que a área V3. Trocar repentinamente o foco de nossa atenção de aspectos específicos de um objeto para sua configuração global ativa o córtex pré-frontal e o córtex de associação parietal (Fig. 9.1). Neste contexto, o envolvimento do córtex parietal posterior direito ou esquerdo, vai depender de qual lado vem o estímulo. Pacientes com lesões nesta estrutura tendem a ignorar os eventos sensoriais que ocorrem no campo sensorial do corpo contralateral à lesão. Distúrbios como esses que ocorrem na percepção dos estímulos sensoriais são conhecidos como agnosias e serão discutidos no Capítulo X. Estudos eletrofisiológicos em macacos demonstram um aumento da atividade neuronal nesta área cortical quando os animais olham ou se aproximam de objetos motivacionalmente relevantes, como comida, se têm fome, ou água, se têm sede. Os neurônios do córtex parietal posterior recebem informações sensoriais do tálamo e das áreas de associação corticais, informações motoras dos gânglios da base, informações de orientação do colículo superior, informações límbicas do giro do cíngulo e amígdala. Todas estas áreas recebem aferências da formação reticular que regula o nível de ativação de cada uma delas. Deve ser enfatizado que além de ser uma atividade

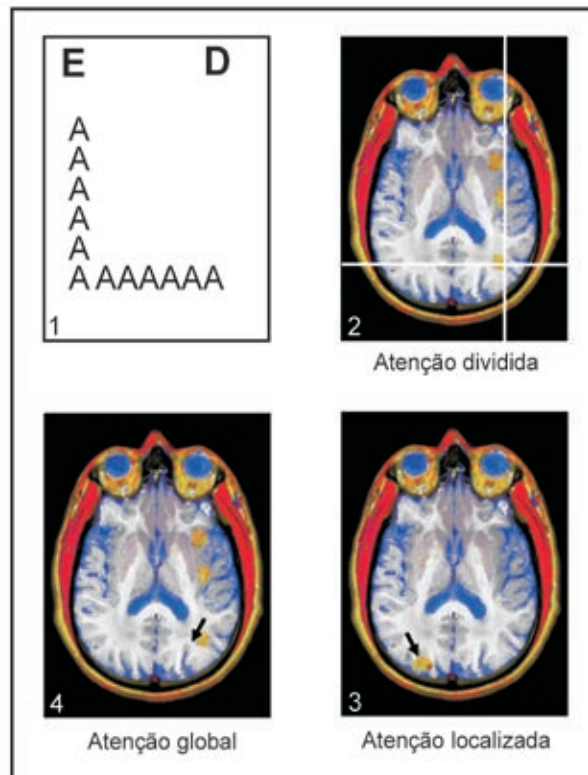


Fig. 9.1 - Distintos circuitos neurais na atenção global ou localizada. A descrição das figuras segue o sentido horário. **1.** Várias letras A são agrupadas para formar uma figura com o formato da letra L. Quando o indivíduo focaliza sua atenção em uma das letra A a sua atenção é localizada e quando ele focaliza sua atenção na letra L (formada com várias letrinhas A) sua atenção é global. **2.** A letra L forma-se predominantemente no hemisfério direito quando o indivíduo focaliza globalmente o objeto, indicando especialização hemisférica. **3.** Por outro lado, quando o indivíduo focaliza a atenção na letra A (atenção localizada), a atividade aumenta na área visual primária no hemisfério esquerdo (seta). **4.** A ativação da atenção global ocorre mais intensamente na área visual secundária do hemisfério direito (seta). E = hemisfério esquerdo. D = hemisfério direito..

mental independente, a atenção constitui-se também em um componente fundamental para outras funções psicofisiológicas como as emoções, pensamento e linguagem. Como vimos anteriormente, a vigilância (“arousal”) pode mesmo ser um determinante importante do comportamento emocional de defesa.

9.1. FORMAÇÃO RETICULAR

A formação reticular consiste de um conjunto de neurônios de tamanhos e tipos diferentes separados por uma rede de fibras nervosas. Dentro dela, são encontrados agrupamentos de neurônios formando núcleos, como os núcleos da rafe distribuídos na linha mediana do tronco encefálico. A formação reticular se inicia como uma faixa de tecido na parte superior da medula, distribui-se amplamente no tronco encefálico e penetra no diencefalo. Sua principal função está relacionada com a ativação do córtex cerebral, regulando os estados de alerta

e sono, como veremos a seguir. As primeiras evidências neste sentido foram obtidas por F. Bremer, em 1936, registrando potenciais corticais em gatos, após secções do neuro-eixo. Bremer verificou que animais que sofriam secção intercolicular apresentavam sonolência persistente, enquanto que aqueles que sofriam secção entre a medula e o bulbo (animal espinal) apresentavam ciclos de sono e vigília (ver Capítulo 3).

G. Moruzzi e H. W. Magoun, em um experimento clássico, observaram que lesões circunscritas à linha média do mesencéfalo rostral de gatos determinavam uma diminuição pronunciada do tono cortical e o aparecimento de um estado de sono e, por vezes, de coma dependendo da extensão da lesão. Por outro lado, se a lesão era feita um pouco mais abaixo, na linha média da ponte, os gatos permaneciam em estado de alerta e acordados. A partir destes resultados, eles sugeriram que existiria no tronco encefálico uma formação reticular tonicamente ativa, especialmente adaptada para exercer um papel regulador do estado do córtex cerebral, alterando seu tono e mantendo o estado

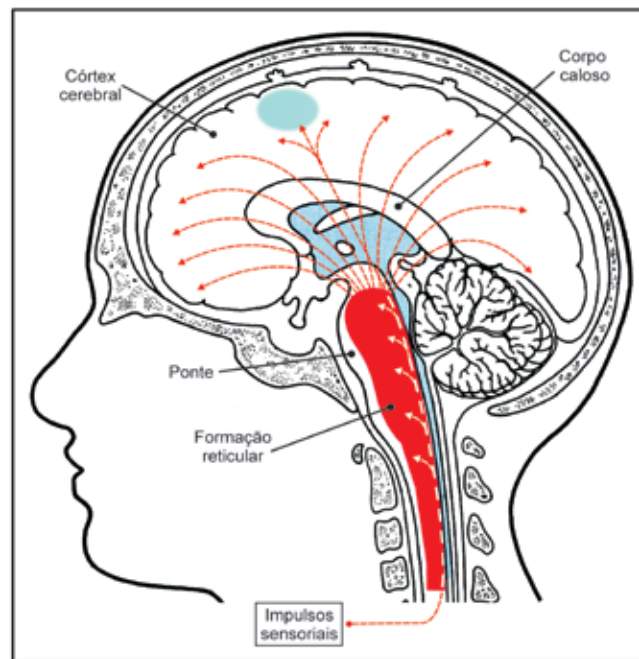


Fig. 9.2 - Diagrama da substância ativadora reticular ascendente (SARA) e suas principais conexões. Os estímulos sensoriais enviam informações inespecíficas para a formação reticular. Vias aferentes que ascendem a áreas corticais específicas também enviam colaterais para a formação reticular (setas). As eferências da formação reticular são distribuídas difusamente para todas as áreas corticais. A partir de evidências obtidas desde as descobertas de Magoun, em 1954, sabemos que no seio da formação reticular estão imersos diversos núcleos contendo neurotransmissores específicos (acetilcolina, dopamina, serotonina, noradrenalina) que não estão representados na figura.

de vigília. A parte mais rostral da formação reticular contém uma população de neurônios responsáveis pelo alerta (tegmento mesencefálico), e a parte mais caudal desta estrutura contém uma população neuronal responsável pelo sono (núcleos da rafe).

Além de possuir um tono intrínseco — como as experiências de Magoun e Moruzzi demonstraram —, a formação reticular é normalmente ativada por impulsos sensoriais somáticos (Fig. 9.2). A formação reticular recebe colaterais de praticamente todas as vias sensoriais do corpo, incluindo fibras das vias neurais da dor, temperatura, tato, pressão e de terminais sensoriais de vias visuais da retina, olfatórias, auditivas e vestibulares. As eferências da formação reticular constituem-se de fibras ascendentes para estruturas diencefálicas e corticais, e de fibras motoras descendentes que trafegam nos tratos retículo-espinhais. O cérebro utiliza a formação reticular para comparar o mundo interno com o mundo externo e servir de canal para seus mecanismos reguladores, particularmente aqueles ligados

à atenção que seleciona os estímulos, promovendo uma relação econômica entre o cérebro e o meio ambiente.

Atualmente, parece haver concordância de que a condição mais elementar da atenção — o estado de alerta — está sob controle do *sistema ativador reticular ascendente* (SARA), localizado no tronco encefálico. Fibras ascendentes da formação reticular rostral projetam-se em núcleos inespecíficos do tálamo, e daí para o córtex, constituindo este sistema, que tem como principal função ativar o córtex e manter a vigília. Conexões diretas desta região com o córtex também foram observadas através de vias extratálâmicas. A estimulação elétrica de sítios no SARA causa rápida e marcada ativação do eletroencefalograma (EEG). Se o animal estiver dormindo, ele despertará imediatamente.

As fibras aferentes da formação reticular provenientes das áreas rostrais do cérebro, particularmente do córtex cerebral (fibras córtico-reticulares), constituem o sistema reticular descendente

e servem para modular a atividade da formação reticular, subordinando-a ao controle dos programas elaborados no córtex e que requerem a modificação e modulação do estado de vigília para a sua execução. Da ativação das conexões eferentes da formação reticular resultam as respostas comportamentais apropriadas aos estímulos biologicamente relevantes. Fibras descendentes da formação reticular nos tratos retículo-espinhais desempenham um importante papel na regulação do movimento e da postura. Parte da resposta à estimulação do SARA traduz-se em uma postura atenta, no aumento do tono muscular, dos reflexos e prontidão para o movimento enquanto que a inibição deste sistema produz relaxamento muscular.

Evidências farmacológicas também atestam a importância do SARA na manutenção da consciência. Drogas que deprimem diretamente a atividade neuronal do SARA, como baixas doses de barbitúricos, diminuem o nível de consciência, enquanto que drogas que estimulam diretamente este sítio, como a anfetamina, produzem efeitos excitatórios. Entretanto, drogas que deprimem a atividade dos colaterais aferentes para a formação reticular não promovem necessariamente sono ou inconsciência, uma vez que elas não influenciam o tono intrínseco do SARA. Nesse grupo estão as drogas antipsicóticas (clorpromazina, por exemplo), que apresentam um efeito tranquilizante sem afetar a consciência —

por isto são também denominadas tranqüilizantes maiores. Por outro lado, drogas psicotomiméticas (LSD, por exemplo) incrementam a atividade destes colaterais aferentes, o que pode estar implicado nos efeitos psicotomiméticos dessas drogas.

9.1.1. Regulação da atividade cortical

O cérebro registra um dado estímulo através de descritores múltiplos como sinais, códigos e representações. Vários estudos, particularmente de anatomia e fisiologia visual, têm mostrado que diferentes características de um estímulo, tais como a cor e a forma são codificadas por diferentes neurônios localizados em diferentes áreas do córtex visual. Esta forma de codificação dos estímulos é bastante eficiente permitindo ao cérebro formar representações de vários estímulos diferentes sem ser necessário alocar um conjunto de neurônios para características específicas do objeto a ser identificado. Entretanto, este esquema de codificação requer um mecanismo particular que proceda a associação ou ligação das várias características que definem um dado objeto. Os processos atencionais com seus neurotransmissores, estruturas e vias neurais estão seguramente implicados nestes esquemas de representação, de códigos e características de estímulos de forma a integrá-los e, assim, permitir a sua *seleção e identificação*.

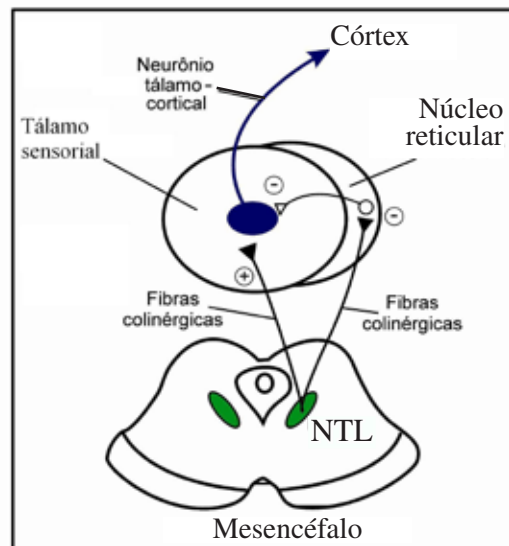


Fig. 9.3 - Regulação colinérgica da atenção. A atividade cortical é regulada por neurônios colinérgicos, provenientes da área tegmental lateral, que se projetam para o tálamo. Nessa estrutura estes neurônios possuem uma ação dual; ativam diretamente os neurônios sensoriais talâmicos e inibem os neurônios dos núcleos reticulares. Estes, por sua vez, exercem uma influência inibitória sobre os neurônios sensoriais talâmicos. Quando o indivíduo está acordado ocorre uma ativação do sistema colinérgico que, por sua vez, ativa os neurônios sensoriais talâmicos. A concomitante inibição dos núcleos reticulares favorece ainda mais a ativação tálamo-cortical, porque retiram sua influência inibitória (inibição da inibição). O resultado disso é a dessincronização cortical. Durante o sono o contrário ocorre. NTL = núcleo tegmental lateral.

Tendo em vista a multiplicidade de conexões sinápticas do SARA, não constitui surpresa que vários neurotransmissores estejam envolvidos na integração do estado de atenção. Evidências neste sentido são as inúmeras demonstrações da existência de corpos celulares contendo acetilcolina, noradrenalina, serotonina e dopamina na formação reticular comprovando a natureza multimediada dos processos elaborados neste sistema. Todos estes transmissores participam a seu modo da regulação do grau de ativação cortical durante o sono e a vigília. A título de ilustração vamos comentar o envolvimento do *núcleo tegmental lateral do mesencéfalo* (NTL), principal fonte de inervação colinérgica do SNC, na regulação da atenção. Seus neurônios colinérgicos projetam-se em áreas sensoriais talâmicas como também nos núcleos reticulares do tálamo (camada de células que revestem essa estrutura). Por sua vez, os núcleos reticulares do tálamo exercem um efeito inibitório sobre o tálamo sensorial. Entretanto, enquanto a acetilcolina tem um papel facilitador sobre o tálamo sensorial ela inibe o núcleo reticular. Assim uma ação da acetilcolina no núcleo reticular talâmico vai promover uma facilitação adicional da atividade do tálamo sensorial porque será o resultado de uma inibição da inibição. Isto é o que acontece no estado de alerta quando o NTL é ativado por estímulos sensoriais que chegam à formação reticular. Nesta situação, portanto, estes neurônios colinérgicos facilitam a transmissão dos impulsos pelo tálamo sensorial que, por sua vez, atuam sem a influência inibitória dos núcleos reticulares talâmicos. Os neurônios corticais ao serem ativados pelos impulsos provenientes do tálamo se dessincronizam, ao receberem todos os tipos de informações. O contrário ocorre quando o indivíduo está sonolento. Neste caso, a formação reticular não envia impulsos para o tálamo sensorial. Ao mesmo tempo, os núcleos reticulares talâmicos atuam liberados da inibição do NTL de forma que exercem normalmente sua função inibitória sobre o tálamo sensorial que, por sua vez, não envia impulsos para o córtex que funciona em seu estado de repouso, com atividade sincronizada (Fig. 9.3). Uma propriedade interessante dos neurônios talâmicos é que mesmo quando estão hiperpolarizados eles apresentam uma pequena atividade intrínseca, similar ao marcapasso cardíaco. Acredita-se que isto possa ser importante para manter funcionando os mecanismos basais do córtex, assegurando que mesmo durante o sono as áreas corticais se mantenham em atividade.

9.2. REGISTRO DOS INDICADORES DA ATENÇÃO

As técnicas de registro da atenção incluem medidas do tempo de reação, registros eletroencefalográficos, teste dicótico, técnicas de imagens cerebrais e estudos de lesão em homens e animais. Vamos nos ater às técnicas de registro mais utilizadas, na ordem, em homens e animais.

9.2.1. Testes Psicofisiológicos

9.2.1.1. Reação de Orientação: Consiste no movimento de orientação dos olhos e da cabeça em direção ao estímulo ambiental. É a primeira resposta do organismo em relação a um dado estímulo de forma a assegurar as condições ótimas para a percepção do mesmo. Imagine a reação de um gato que, de repente, vê um rato no seu campo visual. É a reação mais elementar de atenção, e já ocorre nos recém-nascidos. Distingue-se da reação de alerta por ser de caráter direcional e seletivo. A reação de orientação deve também ser diferenciada da atenção voluntária, que é um ato social complexo, multissensorial, determinado no curso do desenvolvimento do indivíduo e que depende da organização social na qual ele está inserido. A resposta de orientação direta a um estímulo novo, informativo ou distrativo, que se forma nos primeiros estágios do desenvolvimento de uma criança, em geral, prevalece na competição com formas superiores de atenção que, nesta fase, ainda estão começando a aparecer. Nos estágios subsequentes, as formas de atenção voluntária passam a se impor às reações de orientação elementares em decorrência da organização do processo de comunicação social, que termina por influenciar a organização dos processos sensoriais e o curso dos movimentos e ações.

9.2.1.2. Teste Dicótico: O uso do teste dicótico de audição foi muito usado no fim da década de 50 no estudo dos mecanismos psicofisiológicos implicados na atenção. Os indivíduos submetidos a este teste ouvem as mensagens principais do teste através de fones em um ouvido (o esquerdo, por exemplo), e são instruídos a repeti-las em seguida. Concomitantemente, informações de outro tipo, secundárias e irrelevantes, são apresentadas no outro ouvido. As pessoas são capazes de relatar o que ouviram no ouvido esquerdo, mas não parecem ter qualquer idéia do que ouviram no ouvido direito, a menos que seja incluída uma informação especial como, por exemplo, seu próprio nome. Em razão disto postulou-se que certas propriedades da mensagem secundária são identificadas (como suas características físicas, volume alto

ou baixo, sons agudos ou graves), mas que detalhes tais como a língua em que é apresentada, o significado de palavras individuais ou o conteúdo semântico da mensagem não eram percebidos. Na década de 60, Broadbent formulou a “Teoria do processamento das informações” também conhecida como “*Teoria do filtro*” ou “*Teoria da seleção precoce*” segundo a qual todas as informações que nos chegam são analisadas em um nível físico, não semântico. A análise física inclui examinar as propriedades das informações quanto aos canais sensoriais que elas ativam (por exemplo, a altura e localização da fonte de informação) e não propriamente o sentido simbólico da linguagem. Somente as informações para as quais prestamos atenção são processadas em um nível mais elaborado desde sua identificação (por exemplo analisar o significado das palavras) até seu conteúdo semântico. Resultados experimentais mostraram que esta análise é sequencial; primeiro nós selecionamos a informação relevante e a seguir procedemos a sua identificação. A seleção ocorre antes da identificação do estímulo.

9.2.1.3. Efeito Stroop: A utilização deste teste trouxe resultados experimentais que não corroboram a teoria da seleção precoce de Broadbent. Neste teste devemos nomear a cor (informação relevante) de objetos coloridos. Quando colocamos uma palavra impressa (informação irrelevante do teste) sobre um deles demoramos a nomear a sua cor — é o chamado efeito Stroop. Os resultados obtidos com este

teste sugeriam que as informações irrelevantes eram processadas mais extensamente do que a teoria da seleção precoce predizia. Com base nessas e outras evidências vários pesquisadores propuseram a “*Teoria da seleção tardia*”, segundo a qual todas as mensagens sofrem análise semântica. Neste caso, a seleção ocorre após a identificação do estímulo. Daí a demora em nomear a cor do objeto na presença da informação irrelevante no teste descrito acima. O processo de atenção seletiva entra em cena depois que o estímulo é reconhecido. Outras evidências também mostravam que mesmo que o indivíduo tentasse ignorar uma mensagem, o significado daquela mensagem era registrado no SNC. Por exemplo, ouvir o nosso próprio nome no canal secundário chama a atenção do indivíduo. Todos nós conhecemos este efeito quando conversamos com alguém em uma festa em que todos conversam ao mesmo tempo e alguém cita nosso nome no meio do burburinho geral.

O teste de Stroop tem sido utilizado para estudar os substratos neurais da atenção. Em um destes estudos, palavras comuns, como nomes de cores por exemplo, são apresentadas em uma tela e o indivíduo que participa do teste é solicitado a nomear a cor em que ela está impressa. Na metade das tentativas da sessão o nome da palavra conflita com sua cor, por exemplo a palavra verde é apresentada na cor vermelha (**verde**); na outra metade da sessão a palavra e sua cor são compatíveis (**verde**). Portanto, a base do teste está no fato de o indivíduo nomear a

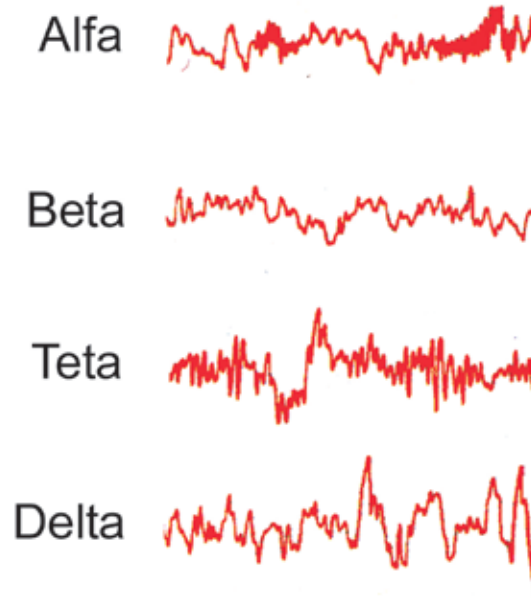


Fig. 9.4 -Tipos de ondas cerebrais normalmente presentes em um traçado eletroencefalográfico.

cor da palavra ao invés de seu nome propriamente dito. Os indivíduos normais apresentam um bom desempenho no teste, embora a latência da resposta seja maior na situação de conflito que na condição de compatibilidade. Estudos com a técnica de imagens cerebrais mostram que situações de conflito ativam o córtex pré-frontal. Pacientes com lesão no córtex pré-frontal ou pacientes esquizofrênicos, que apresentam hipofrontalidade como veremos no próximo Capítulo, têm baixo desempenho no teste. É razoável imaginar que o córtex pré-frontal desempenha um papel importante na identificação e seleção de informações preparatórias para a ação do indivíduo.

Atualmente, acredita-se que os dois processos, seleção precoce e tardia, coexistem. Por exemplo, se no teste relatado acima é dado ao indivíduo a oportunidade de focalizar bem e concentrar-se no objeto que deve nomear a cor, o efeito Stroop desaparece, ou seja o indivíduo seleciona e identifica o objeto apesar da informação irrelevante associada a ele. Os resultados são geralmente consistentes com a idéia de que embora o filtro de atenção possa ser menor que 100%, ele efetivamente está em opera-

ção, determinando que estímulos relevantes sejam analisados em um maior grau que os irrelevantes. Além disso, resultados obtidos com registros unitários de neurônios mostram que a atividade neural é freqüentemente maior para estímulos a que prestamos atenção do que para aqueles que negligenciamos.

9.2.2. Medidas Fisiológicas

Uma grande limitação do uso de respostas comportamentais no estudo da atenção, como relatos verbais ou em testes que requerem apertar uma tecla em resposta a um dado estímulo, está em que elas ocorrem depois que a percepção, mecanismos de memória ou tomada de decisão já foram acionados de forma que fica difícil relacionar uma dada resposta com processos atencionais. Por exemplo, se um indivíduo é incapaz de identificar um objeto, ficamos sem saber se o problema ocorreu durante a aquisição, armazenamento ou evocação da informação. As técnicas neurofisiológicas são usadas para fornecer medidas da atividade neuronal que ocorre entre a apresentação de um estímulo e uma

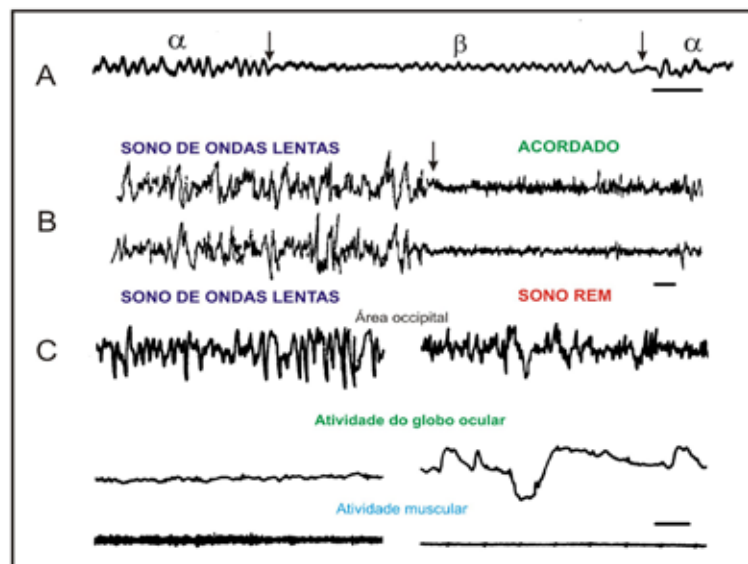


Fig. 9.5 - Traçados eletroencefalográficos durante a vigília e o sono. **A.** Traçado de ondas alfa em indivíduo acordado, em repouso. Ao estímulo tátil (seta) o traçado muda abruptamente para um padrão de ondas beta quando o indivíduo fixa sua atenção no estímulo. Posteriormente, o padrão de ondas alfa reaparece com o relaxamento. Duração da barra: 0,5 seg. **B.** Indivíduo dormindo apresentando traçado de ondas lentas. A estimulação tátil (seta) induz padrão característico de indivíduo desperto. Duração da barra: 1 seg. **C.** Sono de ondas lentas (à esquerda) e sono paradoxal (à direita). De cima para baixo, os primeiros traçados são registros obtidos da região occipital visual. O segundo traçado é o registro da atividade do globo ocular e o terceiro é o registro da atividade muscular. Como pode ser observado, durante o sono REM ocorre uma movimentação ocular significativa, enquanto que o tônus muscular está significativamente diminuído em relação ao que é registrado durante o sono de ondas lentas. Duração da barra: 1 seg.

resposta e constitui-se, assim, de um meio relativamente direto de avaliar os mecanismos neurais responsáveis pela atenção. Com o avanço dos estudos sobre os mecanismos cerebrais da atenção, têm sido identificados vários indicadores fisiológicos que servem como parâmetros para avaliar os diversos níveis desta condição mental.

9.2.2.1: Inibição do Ritmo Alfa: Alguns aspectos do alerta podem ser inferidos a partir da atividade cortical, que pode ser medida através do eletroencefalograma (EEG). O EEG é um método não-invasivo e de alta sensibilidade para registro de superfície dos potenciais cerebrais que refletem os fluxos de correntes locais nos dendritos dos neurônios do córtex cerebral. Padrões característicos são gerados em diferentes estados de atenção e a frequência e a amplitude das ondas representam, em grande parte, a atividade do sistema reticular ascendente. Para registrar o EEG são usados dois eletrodos: um eletrodo ativo é colocado sobre a área da qual queremos medir as flutuações de atividade elétrica, e

um eletrodo indiferente é colocado a uma certa distância desta área. Em geral, são utilizados vários eletrodos ativos colocados sobre a pele da cabeça, acima dos lobos frontal, parietal e temporal. Os registros medem as diferenças de potencial entre dois eletrodos ativos ou entre um destes e o eletrodo indiferente. Em geral, as frequências dos potenciais registrados da superfície da cabeça em um homem normal variam de 1 a 30 Hz, e a amplitude entre 20 a 100 μ V.

Em indivíduos acordados, o EEG caracteriza-se por ondas relativamente rápidas e de pequena amplitude (13 a 30 ciclos por segundo, também chamados de ondas beta). Em vista da irregularidade do registro, neste estado, o EEG é dito dessincronizado. Se o indivíduo fecha os olhos e se desliga do meio ambiente, o padrão eletroencefalográfico beta dá lugar a uma atividade mais lenta e de maior amplitude (8 a 13 ondas por segundo, chamadas de ondas alfa). Em vista de sua regularidade, o registro neste estado é dito sincronizado (Fig. 9.4).

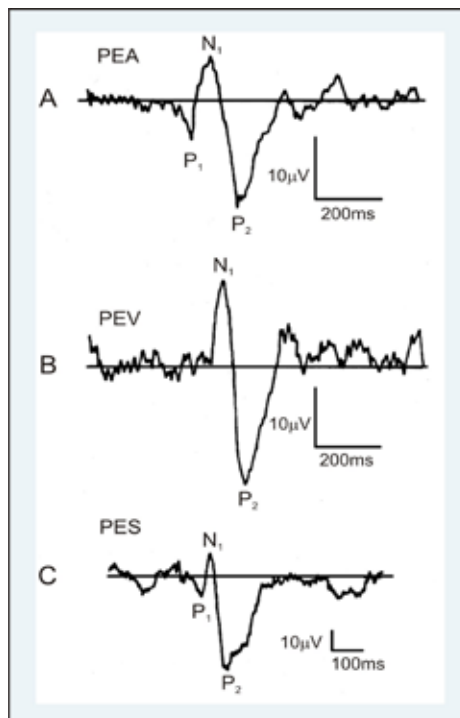


Fig. 9.6 - Potenciais evocados corticais. PEA = Potencial evocado auditivo. PEV = Potencial evocado visual. PES = Potencial evocado somatossensorial. Os componentes N_1 e P_2 ocorrem, aproximadamente, 100 ms e 200 ms após o estímulo e refletem processos cognitivos. Os traços representam respostas promediadas de 30 estímulos (sons, flashes de luz, ou estímulos táteis aplicados no antebraço). (Reproduzido de Ashton, 1988, com permissão).

Como pode ser observado na Fig. 9.5, o ritmo alfa é inibido e substituído por uma atividade elétrica dessincronizada em presença de estímulos que ativam os substratos neurais da atenção seletiva dos indivíduos (atividade intelectual, cálculos matemáticos, etc.). A inibição do ritmo alfa constitui-se, desta forma, em um indicador do estado de alerta do indivíduo. Ondas delta e teta apresentam as mais altas amplitudes do EEG e estão associadas com os estágios do sono propriamente dito, como veremos no Capítulo XII.

9.2.2.2. Ondas de Expectativa: Ondas de expectativa é a denominação dada aos potenciais lentos registrados no eletroencefalograma que ocorrem 500 ms ou mais após a apresentação de um estímulo condicionado e que se iniciam no córtex frontal e se estendem para outras áreas do encéfalo. A demonstração do aparecimento dessas ondas de expectativa, através do grande aumento de pontos sincronicamente funcionantes no córtex frontal durante o esforço intelectual indica que esta região está diretamente envolvida nos processos associados a formas superiores da atenção ativa. Pacientes com lesões nos lobos frontais apresentam uma clara diminuição do estado de alerta, uma tendência à bradicinesia e propensão à fadiga fácil. O fato de o córtex frontal apresentar tantas conexões com a formação reticular fornece uma base anatômica e fisiológica para a sua participação nas formas superiores de atenção.

9.2.2.3. Potenciais Evocados Promediados: Uma das abordagens do estudo dos mecanismos cerebrais envolvidos na atenção consiste no registro dos potenciais evocados promediados (PEP). Esta técnica se baseia no fato de que a apresentação de um estímulo específico (visual, acústico, tátil ou nociceptivo) evoca uma resposta elétrica (potencial evocado) nas regiões correspondentes do córtex (occipital, temporal e giro pós-central, respectivamente).

Quando o estímulo (um som ou um flash de luz) é apresentado a um indivíduo, os registros eletroencefalográficos parecem não sofrer qualquer alteração aparente. Entretanto, a técnica de promediação permite detectar ou isolar de modo sistemático as pequenas alterações existentes no traçado (Fig. 9.6). Para isto, o estímulo é apresentado repetidamente ao indivíduo, e as ondas eletroencefalográficas registradas durante os primeiros milissegundos após a apresentação do estímulo são promediadas. Todos os eventos aleatórios que ocorrem no EEG, registrados a partir do pólo temporal, por exemplo, e que não estão relacionados ao estímulo auditivo, terão uma média próxima de zero, enquanto que as pequenas alterações que são tempo-dependentes em

relação ao estímulo específico permanecem e, por conseguinte, apresentam uma média significativa e visível no registro promediado. Portanto, é possível medir para cada estímulo as variações do potencial elétrico nas células da área cortical associada com o estímulo específico (área somestésica se o estímulo é tátil, área occipital se é visual, etc.).

Após a apresentação do estímulo, é possível registrar sequencialmente duas respostas evocadas características e que estão relacionadas à análise do estímulo pelo córtex. A primeira delas ocorre imediatamente após a apresentação do estímulo (100 ms) e corresponde ao potencial denominado N_1 . A segunda ocorre com uma certa latência de aparecimento (200 ms) e corresponde ao potencial denominado P_2 (Fig. 9.6). As medidas da amplitude e da latência dos picos de respostas servem como índices do estado de atenção do indivíduo. Quanto maior o grau de atenção menor a latência e maior a amplitude dos potenciais evocados. O N_1 resulta da atenção seletiva do indivíduo ao estímulo de alta frequência, quando ocorre uma facilitação para a atuação dos canais sensoriais a ele associados e um bloqueio dos canais não associados ao estímulo apresentado. O N_1 é registrado, portanto, em uma região restrita do córtex ou no campo de projeção cortical do estímulo. O P_2 resulta de uma análise cortical tardia que separa as informações provenientes do estímulo que está sendo apresentado do ruído de fundo ou informações secundárias derivadas do mesmo, e o compara com os sons e informações previamente memorizados, sendo registrado em uma área mais difusa do córtex. A forma do PEP depende das propriedades físicas do estímulo e do seu significado para o indivíduo. Em vista de todas estas características, o PEP tem sido utilizado para fins clínico-diagnósticos como, por exemplo, avaliar o desenvolvimento de certas formas de surdez em crianças.

Alguns autores ainda consideram que durante o estado de atenção seletiva ocorrem pequenas alterações na atividade autonômica, tais como frequência cardíaca, respiratória e outras, que poderiam também servir como indicadores fisiológicos do estado de atenção.

9.3. HABITUAÇÃO

Se, ao invés de um rato de verdade, colocarmos um rato de pelúcia na frente de um gato, a reação de orientação já descrita vai se reduzindo gradativamente a cada nova apresentação do estímulo até que o animal não emita mais qualquer resposta. Ele se habitua. O mesmo acontece com o homem, quando é apresentado repetidamente a um mesmo estímulo. Uma vez

mais, a formação reticular que regula o fluxo de informações sensoriais desempenha um papel importante também na habituação. Um núcleo dopaminérgico imerso na formação reticular, conhecido como *área tegmental ventral* (ATV-núcleo A₁₀), tem um papel essencial neste processo. Vias dopaminérgicas daí originárias projetam-se para o córtex e para o sistema límbico, como veremos em detalhes no Capítulo X. A lesão deste núcleo em animais de laboratório promove um completo desinteresse pelos estímulos ambientais. Os animais perdem completamente a atitude atenta, face a estímulos outrora relevantes. A injeção de DOPA, um precursor da dopamina, reduz os sintomas, os animais assumem novamente posturas de atenção. Acredita-se que os neurônios dopaminérgicos intervêm na regulação da atenção e a dopamina agiria sobre determinadas áreas do córtex cerebral como um neurotransmissor inibitório sobre processos que são primariamente reguladores da atividade cortical. Assim, é possível que a inibição promovida pela dopamina incida sobre outra inibição, e o resultado seria a facilitação seletiva do funcionamento das áreas corticais sobre as quais estas vias dopaminérgicas se projetam. Em decorrência disso, é sugerido que os neurônios dopaminérgicos provenientes do núcleo A₁₀ promovam a regulação do contato seletivo do cérebro com o mundo externo. A importância destes achados reflete-se nas observações de que pacientes esquizofrênicos apresentam alteração no funcionamento das vias dopaminérgicas associadas a alterações significativas de atenção. Estes pacientes não se habituariam facilmente aos estímulos ambientais de forma que reagem de maneira exagerada aos estímulos que são, em geral, ignorados pela maioria das pessoas. Ainda que uma disfunção do núcleo A₁₀ isoladamente não explique de forma satisfatória a esquizofrenia, devemos considerar que existe uma hiperatividade dopaminérgica durante a fase aguda desta doença mental quando a agitação psicomotora é proeminente e uma redução da atividade dopaminérgica na sua fase crônica, quando o isolamento social prevalece. Interessante mencionar aqui que estímulos neutros que são apresentados repetidamente a um indivíduo sem quaisquer conseqüências perdem a força de condicionamento ao longo do tempo, ou seja, posteriormente não são mais capazes de eliciar respostas condicionadas em situações de aprendizagem associativa. Este fenômeno conhecido como inibição latente não ocorre ou está atenuado em pacientes esquizofrênicos na fase aguda. Faz sentido, neste contexto, que drogas agonistas dopaminérgicas, como a anfetamina (que promove um aumento dos níveis de dopamina no cérebro, como ocorre na fase aguda da esquizofrenia), reduzam a inibição latente e bloqueadores de

receptores dopaminérgicos, como a clorpromazina, a fortaleçam.

9.4. HIPERATIVIDADE POR DEFICIÊNCIA DE ATENÇÃO

O distúrbio de hiperatividade por deficiência de atenção (DHDA) é caracterizado por um conjunto de sintomas compreendendo concentração deficiente, impulsividade e hiperatividade mesclado por períodos curtos de atenção. O diagnóstico é feito com base no aparecimento dos seguintes distúrbios comportamentais: incapacidade de ficar quieto, distração fácil por estímulos irrelevantes, impaciência, desatenção a perguntas e em tarefas, verborragia, impulsividade, desobediência (não por contestação, mas por incapacidade em concentrar-se em uma determinada atividade) e aparente déficit auditivo. Para o diagnóstico desta condição é necessário que estes sinais estejam presentes por, pelo menos, seis meses e tenham aparecido pela primeira vez antes dos sete anos de idade (classificação do DSM-IV).

Vários termos têm sido usados para descrever as crianças afetadas por este distúrbio: reação hipercinética da infância, síndrome hipercinética, síndrome da criança hiperativa, disfunção cerebral mínima, dano cerebral mínimo e disfunção cerebral menor. A incidência deste distúrbio é surpreendentemente alta. Ele ocorre em cerca de 4% das crianças, principalmente meninos, em idade pré-puberal. Tem-se demonstrado que os pais de crianças com DHDA apresentam uma incidência aumentada de hipercinésia, sociopatia, alcoolismo e histeria.

9.4.1. Fatores etiológicos

Os exames neurológicos convencionais não detectam quaisquer evidências de dano estrutural ou doença no SNC de crianças com DHDA. As pesquisas no sentido de se encontrar uma base neurofisiológica ou neuroquímica para estes distúrbios ainda não chegaram a resultados consistentes. Estas evidências são ainda mais intrigantes na medida que sabemos que a maioria das crianças com perturbações neurológicas ou danos cerebrais não apresenta quaisquer características específicas de hiperatividade. Todavia, algumas crianças com DHDA podem apresentar dano cerebral mínimo em decorrência de problemas circulatórios, tóxicos, metabólicos ou mecânicos no SNC durante os períodos fetal e perinatal. As seqüelas destes danos podem se expressar sutilmente e de forma subclí-

nica por perturbações no aprendizado observadas nestas crianças.

Três fatores têm sido aventados como causas do DHDA: fatores genéticos, distúrbios do desenvolvimento do cérebro e fatores psicossociais. A base genética tem sido fundamentada em alguns estudos que mostram alguma concordância em gêmeos. Irmãos de crianças com DHDA têm maior risco de apresentar a hiperatividade que meio-irmãos.

O cérebro das crianças passa por diversos estágios de desenvolvimento até chegar à idade adulta. Não é raro que algum atraso ocorra em uma destas fases e o desenvolvimento é recuperado no estágio seguinte. Durante este pequeno descompasso na maturação do cérebro, a DHDA pode se manifestar temporariamente para desaparecer em idades mais próximas da puberdade.

Distúrbios emocionais podem induzir o aparecimento de hipercinesia em crianças. Isto pode ser facilmente observado com crianças que vivem em instituições nas quais sofrem prolongada privação emocional ou com crianças que estão sujeitas a situações estressantes, como uma ruptura do equilíbrio familiar ou outros fatores que provocam ansiedade. A ansiedade em si pode manifestar-se através de hiperatividade e distração fácil. Os fatores predisponentes podem incluir o temperamento da criança, fatores genético-familiares e as exigências da sociedade para a adesão a uma forma padronizada de comportamento e desempenho. A situação sócio-econômica pode também ser um fator predisponente.

Um aspecto clínico que chama a atenção nestas crianças é o fato de que elas são, em geral, emocionalmente lábeis. Demonstrem irritação ou comportamento explosivo em resposta a estímulos relativamente sem importância, e o humor e o desempenho são variáveis e imprevisíveis. Como elas, em geral, não apresentam prejuízos no raciocínio e aprendizagem sofrem, freqüentemente, pressões dos adultos que reprovam seu comportamento. O reconhecimento pela criança de que seu comportamento não é adequado resulta em hostilidade reativa e auto-imagem negativa, que acabam por favorecer a manutenção do distúrbio.

Se a criança com DHDA não é convenientemente tratada, outros distúrbios somam-se secundariamente à condição inicial. Assim, podem surgir atrasos de desenvolvimento na coordenação multissensorial e na linguagem, baixo desempenho em testes cognitivos e distúrbios de aprendizagem e memória. As reações dos professores, os comentários adversos dos colegas e a auto-imagem negativa podem atuar em concerto para transformar a escola em um ambiente de infelicidade e frustra-

ção, com conseqüências que vão se refletir mais tarde na dificuldade de inserção social da criança. Muitas crianças com DHDA desenvolvem depressão secundária em resposta à contínua frustração por seus fracassos e baixa auto-estima.

O tratamento da DHDA consiste na associação de psicoterapia e farmacoterapia. Os agentes farmacológicos são os estimulantes do SNC, como a dextroanfetamina ou o metilfenidato. Na maioria dos pacientes, os estimulantes reduzem a hiperatividade, a distração, a impulsividade, a explosividade e a irritabilidade. A redução dos déficits de atenção resulta em um melhor desempenho nos outros parâmetros afetados, como no aprendizado, melhorando o desempenho acadêmico. Pode parecer contraditório que estimulantes do SNC possam ser eficazes no controle do DHDA, mas acredita-se que estas drogas agem ativando as vias inibitórias no SNC, particularmente as mediadas pelo neurotransmissor GABA, que estariam deprimidas nesta condição clínica em razão de um atraso no desenvolvimento do SNC.

9.5. BIBLIOGRAFIA

- Ashton H. Brain systems, disorders and psychotropic Drugs. Oxford, Oxford University Press, 1987.
- Aston-Jones GS, Desimone R, Driver J, Luck SJ, Posner MI. Attention. Em: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (Eds.). Fundamentals Neuroscience. New York: Academic Press, p. 1385-1409, 1999.
- Changeux J P. L'homme neuronal. Paris, Librairie Arthème Fayard, 1983.
- Gelder M. Brain systems disorders and psychotropic drugs. Oxford, Oxford Medical Publications, 1987.
- Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. Em: Hardman JG, Limbird LE (Eds.). Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 9ª edição, p. 361-398, 1996.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Compêndio de psiquiatria. Porto Alegre, Editora Artes Médicas Sul Ltda., 1990.
- Karli P. Complex dynamic interrelations between sensorimotor activities and so-called behavioural states. Em: Bandler R (Ed.). Modulation of sensorimotor activity during alterations in behavioural states. New York, Alan R. Liss Inc, p. 1-31, 1984.
- Luria AR. Fundamentos de neuropsicologia, São Paulo: EDUSP, 1981.
- Magoun HW. The ascending reticular system and wakefulness. Em: Delafresnaye JF (Ed.). Brain mechanisms and consciousness. New York: Springfield-Tomaz, p. 1-20, 1954.

- Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and evolution of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1:455-473, 1949.
- Schmidt RF. *Neurofisiologia*. São Paulo: EPU-Springer-EDUSP, 1979.

CAPÍTULO X

PENSAMENTO



A primeira tentativa descrita na história das neurociências no sentido de associar as funções mentais com a morfologia do cérebro foi feita pelo francês Gall, nas primeiras décadas do século XIX, ao fundar a frenologia (estudo da mente). A tese de Gall e seus seguidores era bastante simplista e sustentava que as diferenças intelectuais e morais entre os homens deviam-se a diferenças entre seus cérebros e essas características poderiam ser claramente perceptíveis através da análise da superfície do crânio (Fig. 10.1). Segundo a frenologia, cada função intelectual ou moral (amor, ódio, inteligência, sabedoria, etc.) estaria localizada em uma área determinada do cérebro identificada por um abaulamento ou protuberância no crânio que poderia

ser percebida pela palpação, na razão direta do seu desenvolvimento, indicando que o indivíduo se distinguia naquela função específica. Esta teoria mostrou-se infundada, bem como outras surgidas posteriormente que relacionavam o peso e o tamanho do cérebro com a inteligência. Uma outra abordagem que merece ser mencionada foi proposta por neuroanatomistas em meados do século XIX, os quais propunham que a morfologia do cérebro, em particular a forma e o diâmetro das circunvoluções do córtex cerebral, deveria ser o elemento central na análise da capacidade do cérebro de um determinado indivíduo. Esta idéia foi derivada do estudo da morfologia do cérebro de Gauss, eminente matemático falecido em 1855. Observou-se

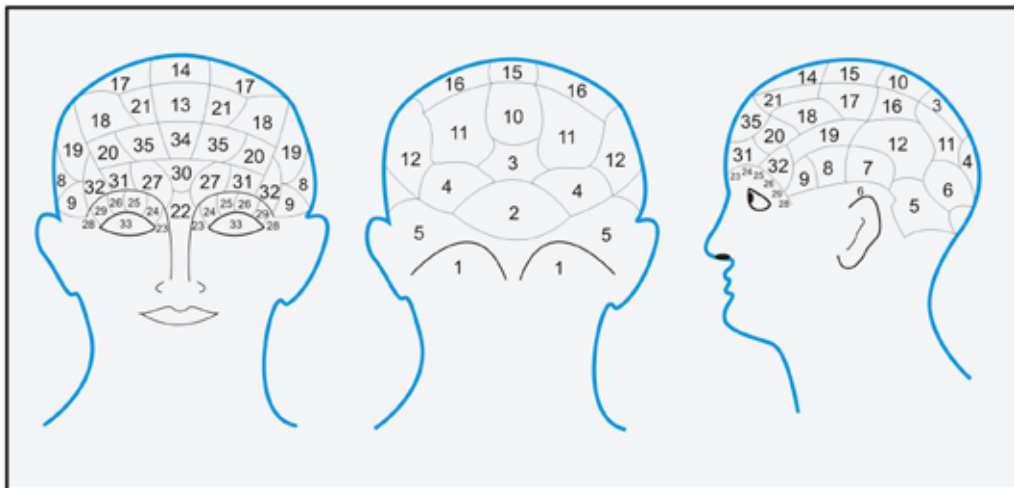


Fig. 10.1 - Representação esquemática da tese de Gall, conhecida como frenologia. Este modelo preconizava 35 faculdades mentais localizadas precisamente no córtex cerebral. Sem técnicas que permitissem uma abordagem das funções das diversas regiões do encéfalo o modelo representava a localização das faculdades mentais no crânio do indivíduo e não no encéfalo propriamente dito.

que, embora Gauss tivesse um cérebro de tamanho mediano, o mesmo caracterizava-se por uma excessiva quantidade de sulcos e fissuras cerebrais, que se distinguíam claramente dos cérebros da maioria dos indivíduos.

Hoje sabemos que as funções mentais são dependentes da forma como o cérebro está organizado e das associações entre os diversos sistemas neurais. Neste sentido, foram importantes os trabalhos pioneiros de Brodmann.

Brodmann, em 1909, organizou um conjunto de dados obtidos de pesquisas com cérebros de macacos e homens, e dividiu o córtex cerebral em 52 áreas distintas, atribuindo a cada uma delas uma

função (Fig. 10.2). Esta divisão, baseada em critérios citoarquitetônicos precisos, continua a ser utilizada até os dias de hoje, e suscita a velha discussão da localização de funções no SNC.

A análise das funções mentais indica que mesmo as funções mais complexas do cérebro podem ser topograficamente localizadas. Isto não significa que qualquer função específica seja mediada exclusivamente por uma única região do cérebro. A maioria das funções requer a ação conjunta de neurônios integrados em várias regiões.

A localização de funções significa apenas que certas áreas do cérebro estão mais envolvidas com um tipo de função do que com outras.

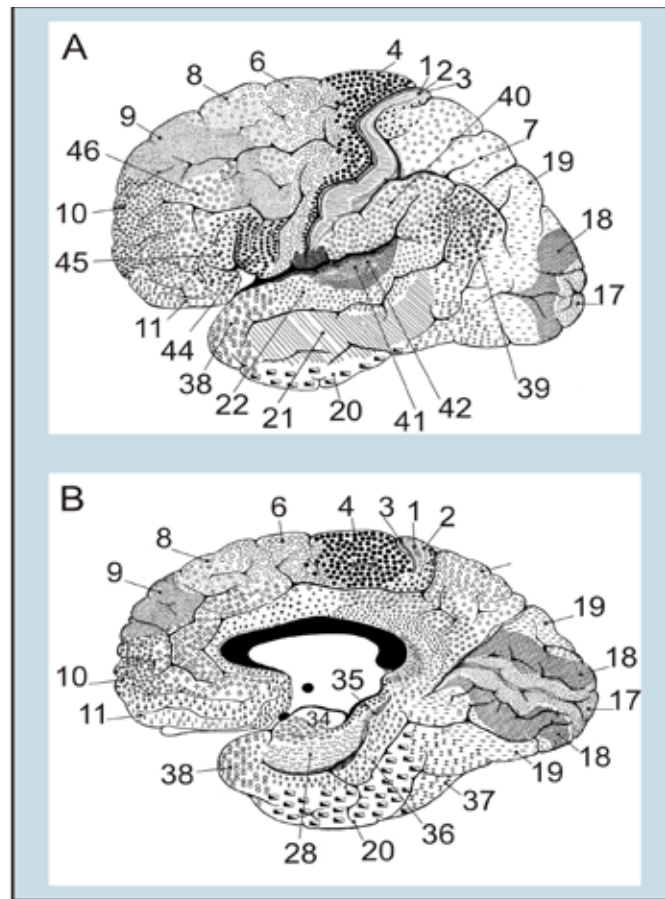


Fig. 10.2 - Córtex humano dividido em áreas citoarquitetônicas, segundo Brodmann. Em cima, vista lateral. Embaixo, vista medial. Símbolos diferentes correspondem a áreas diferentes. A área 4, o córtex motor primário, está situado no giro pré-central. O giro pós-central, onde se localizam as áreas somatossensoriais, é dividido em áreas 1, 2 e 3. O córtex visual primário é a área 17, e o córtex auditivo primário é constituído das áreas 41 e 42.

Estudos convencionais com animais e com seres humanos permitiram localizar no córtex cerebral a área que está primariamente associada à sensibilidade cutânea, a área somestésica. Esta área está disposta, como em um mapa, em uma faixa do giro pós-central que é subdividida em três áreas (áreas 1, 2 e 3 de Brodmann). Todas as áreas da superfície do corpo, da ponta dos dedos do pé ao topo da cabeça, estão representadas em uma sequência linear, ao longo do giro pós-central, a partir do seu extremo dorsomedial e continuando pela superfície convexa dos hemisférios cerebrais. As áreas 1 e 2 estão relacionadas à sensação tátil e à percepção de estímulos proprioceptivos, de pressão sobre a pele e movimentos das articulações, enquanto que a área 3 é subdividida em áreas 3a e 3b. A área 3a é especializada na sensibilidade muscular, e a área 3b

está associada à sensibilidade térmica e dolorosa. O mapa da representação do corpo nestas áreas foi obtido através de estudos, em primatas não-humanos, de respostas corticais evocadas pela estimulação exploratória sistemática realizada em toda a superfície do corpo. Na definição destes mapas, também foram importantes os estudos de W. Penfield e H. Jasper em indivíduos conscientes os quais eram estimulados no córtex sensorial e solicitados a apontar as áreas da pele que correspondiam às sensações evocadas. No outro lado, no córtex motor, há o giro pré-frontal (a área 4 do mapa de Brodmann), uma faixa cortical estreita onde novamente há uma representação, só que motora, de todo o corpo, desde os dedos dos pés à língua, equivalente à faixa sensorial que fica nas áreas 1, 2 e 3 (Fig. 10.3).

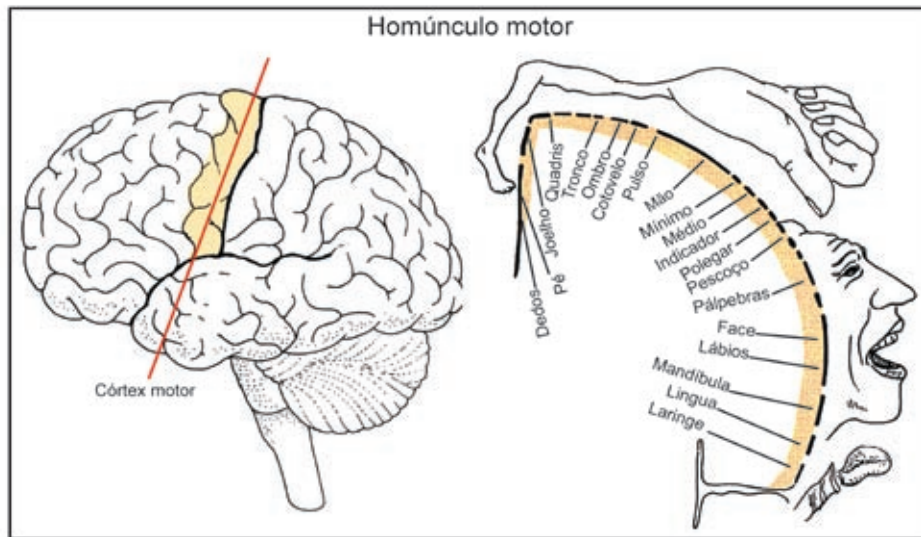


Fig. 10.3 - O mapa somatotópico do córtex motor primário. No cérebro à esquerda está indicado o nível da secção do córtex onde está representado o mapa da direita. Estimulação dos sítios do córtex motor primário elicia movimento nas partes indicadas do corpo. Em função da maior importância para a atividade motora de umas regiões do corpo sobre outras a figura que surge nestes estudos é a de um homúnculo motor.

Evidências de localização de funções provêm de estudos das áreas de associação do córtex cerebral. Estas áreas incluem todo o neocórtex que não está diretamente envolvido no processamento da informação sensorial primária ou resposta motora, mas que está claramente implicado na elaboração das funções mentais superiores. Estas áreas de associação estão implicadas em mais de uma modalidade sensorial e com o planejamento do movimento. Dado que a estimulação elétrica destas estruturas não produz efeitos sensoriais ou motores claros, estas áreas foram chamadas durante certo tempo de áreas silenciosas. Hoje sabemos que elas não recebem as sensações nem induzem atividades motoras diretamente, mas as coordenam e organizam em respostas complexas adequadas, conectando as várias áreas do córtex sensorial entre si e o córtex sensorial ao córtex motor.

10.1. ASPECTOS EVOLUTIVOS

Muito do avanço conseguido na neurobiologia humana deve-se ao estudo dos animais inferiores na escala evolutiva. Com isso a neurobiologia comparativa que se utiliza do estudo do sistema nervoso central das mais diversas espécies tem sido fundamental para a compreensão do funcionamento neu-

ral desde os mecanismos moleculares até a organização e expressão dos mais diversos comportamentos do indivíduo em sua interação com o meio. Desde a Renascença a anatomia comparada do encéfalo dos animais, particularmente peso e formato, tem sido utilizada no estudo dos processos evolutivos que determinaram o cérebro humano com seus sulcos e circunvoluções como o conhecemos. As medidas dos pesos dos encéfalos isoladamente não têm muito valor na medida que sofrem alterações durante o crescimento do indivíduo e entre indivíduos da mesma idade. O peso do encéfalo de um homem adulto varia de 1400 a 1800 g. Seria melhor, portanto, referir-se à razão peso encefálico/peso corporal, na medida que as proporções do corpo se conservam no mesmo indivíduo e entre eles quando os seus tamanhos variam. Espera-se, portanto, que os pesos dos encéfalos se alterem na proporção da alteração no tamanho ou peso do corpo. Indivíduos subnutridos na infância possuem cérebros menores que os indivíduos normais na idade adulta. Um problema que surge na neuroanatomia comparada se refere a que nas espécies de animais selvagens, que servem freqüentemente de referência, os pesos corporais variam pouco em função das condições ecológicas, enquanto que no homem o peso do corpo flutua consideravelmente. Uma diferença significativa no peso dos encéfalos parece também existir

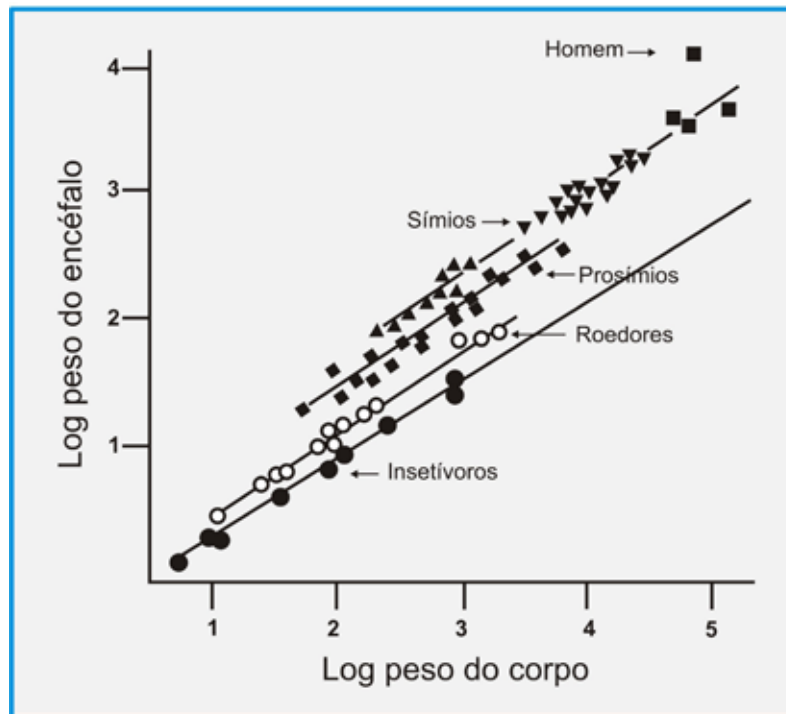


Fig. 10.4- Variação do peso do encéfalo e do peso do corpo nos pequenos mamíferos insetívoros (como o musaranho e o porco-espinho), roedores e nos primatas. Cada reta representa uma ordem diferente e cada ponto corresponde a uma espécie distinta. Os dados representados em coordenadas logarítmicas seguem uma série de linhas paralelas que correspondem cada uma a um grupo zoológico homogêneo, considerando nível do desempenho cerebral. Os dados estão normalizados aos valores obtidos com uma série de insetívoros (círculos pretos). Imediatamente acima estão os roedores (círculos brancos), a seguir vêm os macacos mais primitivos (prosímios) e os símios mais evoluídos. Na sequência estão os hominóides, orangotango, gorila e chimpanzé (quadrados pretos) e acima deles o homem moderno.

entre os sexos (8,3 g por cm de estatura nos homens e 8,0 g/cm nas mulheres, em média). Este dimorfismo sexual existe também entre primatas não humanos.

Os encéfalos de muitas espécies animais ultrapassam bastante os pesos dos encéfalos humanos. Por exemplo, a baleia e o elefante possuem encéfalos que pesam entre 5 e 6 quilos. Eles correspondem a menos que um milésimo dos pesos dos corpos destes animais. O peso do encéfalo do homem, ao contrário, corresponde a cerca 1/40 do peso de seu corpo. Uma proporção melhor é observada em mamíferos pequenos como o furão e o macaco prego que chega a ser de 1/12. Para fazer justiça à capacidade cognitiva do homem em relação a estes animais convencionou-se representar a relação peso do encéfalo/peso corporal de todos os animais em escala logarítmica. Com isso se consegue retas para cada grupo zoológico que permite distinguir o homem das demais espécies animais (Fig. 10.4). De uma reta a outra situada imediatamente acima ocorre um salto evolutivo. Em outras palavras, a uma linha vertical traçada entre duas retas adjacentes corresponde uma alteração qualitativa na organização cerebral e no desempenho das espécies. A distância entre as retas paralelas nos informa sobre

a transição evolutiva entre as espécies de grupos zoológicos distintos, ou da “encefalização” que ocorreu dos peixes aos répteis, dos répteis aos mamíferos, dos pássaros aos roedores, dos macacos ao homem etc.

Com estas linhas define-se o “índice de encefalização” que elimina o fator peso absoluto e serve para caracterizar as diferenças qualitativas entre os animais do mesmo grupo ou entre grupos zoológicos. Neste caso a linha ou escala para cada grupo zoológico é feita a partir de um animal de referência do grupo, considerado como tendo peso unitário. Para entender o índice vamos admitir que o chimpanzé e o musaranho (animal de menor peso corporal entre os insetívoros) têm peso corporal “teórico” igual a 1 e para simplificar vamos considerar, arbitrariamente, a razão entre o peso encefálico e o peso corporal do musaranho como sendo também igual a 1. Nessas condições, para pesos corporais equivalentes, o encéfalo do nosso chimpanzé “teórico” pesa cerca de 11 vezes o peso do encéfalo dos mamíferos insetívoros, resultado da divisão do peso de seu encéfalo (450 g) por 40 que é a razão entre o peso do corpo/peso do encéfalo do musaranho. Seguindo o mesmo raciocínio, o encéfalo do homem

corresponde a cerca de 38 vezes o peso do encéfalo dos insetívoros quando tomamos a mesma base de peso. Isto quer dizer que se houvesse um musaranho gigante que alcançasse peso corporal equivalente ao do homem seu encéfalo não deveria pesar mais do que 40 g. Considerando, portanto, os mamíferos insetívoros como referência, o “índice de encefalização” seria aproximadamente 11 e 30 vezes maior no macaco e no homem, respectivamente. A encefalização alcançada pelo homem em relação ao macaco passa a ser de 2,5 (Tabela 10.1).

Por outro lado, observa-se que a inclinação das retas para cada grupo zoológico não é igual a 1 (que corresponderia a uma correlação perfeita entre peso do encéfalo e peso do corpo). Na realidade a inclinação é igual a 0,63. Este valor aproxima-se de $2/3$ que é, na realidade, a relação que sabemos existir entre superfície e volume quando se usa a representação logarítmica. Portanto, o peso do encéfalo encontra-se mais bem indexado na superfície do corpo do que no peso do corpo. Changeux admite que se o peso do encéfalo tem a ver com sua função faz sentido que ele se relacione com a superfície do corpo, através do qual o indivíduo interage com o seu meio, e não através do peso de seus ossos ou seu volume sanguíneo. Deve ficar claro que essas medidas são bem genéricas e não revelam as particularidades e

diferenças na organização cerebral entre as espécies que acabam determinando a capacidade cognitiva que as distingue.

10.2. SENSACÃO, PERCEPÇÃO E IMAGENS MENTAIS

Atualmente, o uso das técnicas de imagens cerebrais tem contribuído, sobremaneira, para o nosso conhecimento dos processos subjacentes à atividade dos neurônios no momento em que recebem um determinado estímulo, geram a percepção dos sinais que recebemos, a formação de imagens e o pensamento. A sensação pode ser entendida como o resultado imediato da entrada em atividade de receptores sensoriais, enquanto a percepção está associada à etapa final deste processo, que resulta no reconhecimento e na identificação do objeto. A representação no cérebro de cada elemento constitutivo do objeto visto como a forma, a cor, o tamanho, ocorre em áreas específicas e definidas do córtex occipital visual. A percepção é um processo ativo, holístico, de organização de informações sensoriais elementares em processos integrados. A memória e a experiência passada desempenham um papel importante no reconhecimento e formação de conceitos sobre os sinais que recebemos do

Animal	Peso do encéfalo	Peso do corpo	PE/PC (%)
Golfinho	850 g	110 kg	0,8
Baleia	6000 g	5000 kg	0,1
Gorila	500 g	150 kg	0,3
Macaco rhesus	90 g	10 kg	0,9
Chimpanzé	450 g	45 kg	1,0
Homem	1500 g	60 kg	2,5
Elefante	5000 g	2500 kg	0,2
Cão	70 g	12 kg	0,6
Gato	30 g	6 kg	0,5
Coelho	12 g	3 kg	0,4
Rato	2 g	250 g	0,8
Camundongo	0,4 g	25 g	1,6
Musaranho	0,25 g	10 g	2,5

Tabela 10.1– *Encefalização em mamíferos*. Pesos médios aproximados dos corpos e dos encéfalos de diversos mamíferos. Embora a razão entre peso do encéfalo e peso do corpo (PE/PC) possa ser um melhor indicador do que os pesos isolados dos cérebros, o índice de encefalização (IE) reflete melhor o desenvolvimento evolutivo da capacidade cerebral dos animais. O IE permite o estudo comparativo dos tamanhos dos encéfalos de diferentes espécies através do ajuste dos pesos corporais. Por exemplo, elefantes e baleias têm encéfalos maiores (massa física) que os encéfalos dos homens, mas com o ajuste dos pesos corporais os homens possuem IE bem acima de qualquer outro mamífero.

meio. A percepção é, portanto, um processo contexto-dependente. O sistema visual, por exemplo, realiza esta organização através do processamento de informações sensoriais que incluem a forma, a cor, a distância e o movimento dos objetos de acordo com regras computacionais próprias. Isto é, o cérebro faz inferências acerca do que é visto e cria expectativas que derivam, em parte, da experiência passada e, em parte, da forma como está organizado o sistema visual de identificação e reconhecimento dos objetos. A percepção também é baseada em inferências acerca da natureza do mundo que é construído na maquinaria cerebral através de processos genéticos e ontogenéticos. Um exemplo contundente disso pode ser visto na percepção de formas com sombreados da Fig. 10.5A. Quando um objeto redondo é iluminado a partir de cima ele parece convexo como a parte externa de uma esfera enquanto que quando ele é iluminado por baixo ele parece ser côncavo como a parte interna de uma tigela. Por outro lado, as imagens mentais surgem de maneira espontânea e voluntária, na ausência física do objeto. Como na percepção as imagens mentais estão associadas ao

significado e aos conceitos sobre os objetos ou estímulos do meio e recrutam mecanismos ligados à memória. Entretanto, diferentemente da percepção não necessitam da presença do estímulo ou objeto.

Vamos utilizar um exemplo prático para melhor compreender o que vem a ser sensação, percepção e imagens mentais. Imagine a situação em que fazemos um carinho em um bebê, e num daqueles enganos embaraçosos nos referimos a ele como se fosse um menino; somos corrigidos pela mãe, que nos informa tratar-se de uma menina. A sensação inicial foi visual decorrente da estimulação sensorial oriunda da figura do bebê. A sensação poderia também ser evocada pela audição da palavra menina. Na sequência, a sensação progride através de representações mais esquemáticas e abstratas, para duas percepções diferentes, de um menino e de uma menina, cada qual com um significado diferente a elas associado. A percepção é, portanto, um processo mais elaborado que reproduz um objeto ou imagem no cérebro. Não é uma máquina fotográfica que simplesmente captura a imagem da retina e produz um resultado imutável. A percepção de um objeto ou imagem pode mudar significativamente

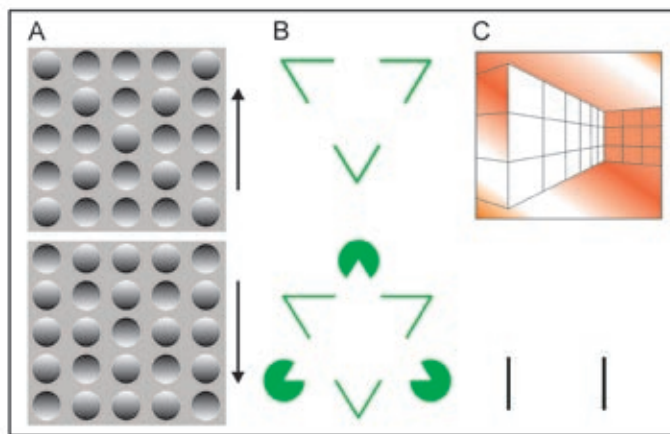


Fig. 10.5 - A experiência passada influencia a percepção de tamanho, forma e perspectiva. A. A disposição dos discos convexos na figura A forma uma imagem central em forma de X. Faz parte de nossa aprendizagem assinalar alguma coisa que nos interessa com uma marcação saliente e não com superfícies côncavas (cavidades). A percepção e formação de imagens mentais dependem da aprendizagem adquirida no passado sobre aquele objeto. Se virarmos o livro de cabeça para baixo o X aparece novamente na figura de baixo. Predições e conhecimento latente sobre aquele objeto determinam a maneira como você o concebe. B. Um triângulo é prontamente percebido no centro de cada desenho muito embora os seus contornos não estejam indicados e são inferidos a partir de fragmentos de outros objetos. C. O tamanho percebido depende de outros objetos no campo. A noção de perspectiva leva-nos a imaginar que as barras no fundo e na frente da figura são do mesmo tamanho. Na realidade a altura da barra no fundo é três vezes menor que a barra da frente. Os circuitos neurais para o processamento de profundidade, forma, cor e movimento estão segregados no córtex cerebral. Observe que quando você estima o tamanho das barras na figura superior a distância entre seu polegar e indicador não se altera de uma para outra barra. Isto se deve ao fato de que a atividade neural que regula a orientação espacial não é a mesma que controla a visualização da figura. Felizmente as ferramentas que o nosso cérebro utiliza para analisar o mundo a nossa volta são múltiplas e variadas, o que reduz sobremaneira a chance de nos iludirmos, o que fatalmente ocorre na análise de uma determinada informação quando consideramos apenas uma de suas facetas ou particularidades.

mesmo quando a sua imagem na retina é constante. A percepção dependerá, portanto, de como seu cérebro irá interpretar o que você está vendo ou tentando simbolizar através de seus mecanismos de memória e julgamento já consolidados pela experiência passada e armazenados no seu banco

de dados. Os significados ou conceitos do mundo exterior estão previamente armazenados em nossa memória. Eles surgem como uma representação simplificada do objeto ou da situação em questão, à qual vão se agregando novos conceitos até formar as imagens mentais. Assim, as imagens mentais evo-

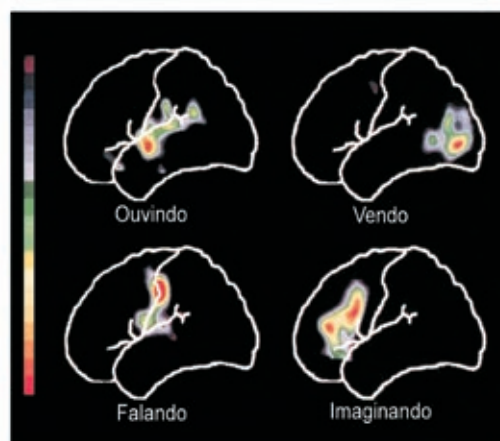


Fig. 10.6. - Além de registrar a atividade de células individuais as técnicas de imagens cerebrais permitem visualizar estruturas ou regiões que se tornam mais marcadas no cérebro do indivíduo no momento que ele vê, ouve, nomeia algo ou mesmo imagina palavras.

cam, por si só, a lembrança de situações, pessoas ou objetos identificados mais com uma percepção do que com uma sensação. Toda imagem mental de objetos ou pessoas que você vê ou imagina resulta de padrões de atividade cerebral específica para cada atributo ou componente da imagem. O cérebro contém múltiplas áreas para processamento de imagens, cada qual constituída por um conjunto de neurônios especializados em um tipo particular de informação daquela imagem. O padrão de atividade gerado representa o que você está vendo ou imaginando. Na compreensão dos códigos utilizados pelo cérebro para decifrar as imagens mentais pode estar o ponto de partida da elucidação dos mecanismos neurais implicados na elaboração do pensamento. Jean-Pierre Changeux agrupa sob o termo objetos mentais todas as formas de representação mental constituídas pela percepção, conceitos ou imagens mentais. Os objetos mentais imbricam-se uns aos outros como os elos de uma corrente, e o desenvolvimento deste fluxo no tempo constitui o pensamento. A máquina cerebral possui a propriedade de efetuar cálculos com os objetos mentais. O cérebro pode, portanto, evocá-los, combiná-los e mesmo criar novos conceitos, novas hipóteses para finalmente fazer comparações entre eles. Isto confere ao pensamento a propriedade de prever ou antecipar os acontecimentos.

As técnicas de imagens cerebrais trouxeram avanços importantes para as neurociências na medida que é possível visualizar as áreas cerebrais que são ativadas quando realizamos uma determinada tarefa ou recebemos determinados impulsos sensoriais (Fig. 10.6).

10.3. ÁREAS DE ASSOCIAÇÃO

Os objetos mentais são gerados pela entrada em atividade de uma grande população de neurônios distribuídos estrategicamente em regiões distintas das áreas corticais primárias e que apresentam como característica a propriedade de integrar várias modalidades sensoriais: o córtex associativo, substrato anatômico das funções cerebrais superiores, como o pensamento e a linguagem. Não constitui surpresa, portanto, que estas áreas aumentem através da filogenia e alcancem seu tamanho mais pronunciado nos homens. O estudo do pensamento e da linguagem sobrepõe-se, assim, à compreensão do papel funcional das áreas de associação que são subdivididas em três porções: o córtex pré-frontal, o córtex límbico e o córtex associativo parieto-têmporo-occipital. Embora todas as três áreas de associação estejam envolvidas em várias funções superiores, uma certa especialização pode

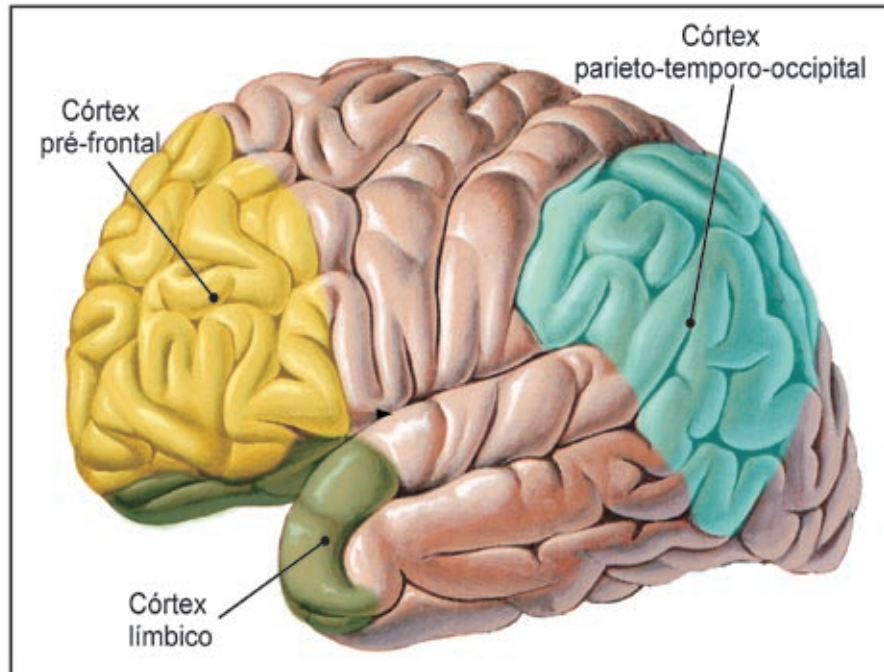


Fig. 10.7 — Representação esquemática da superfície cortical mostrando as áreas de associação. O córtex de associação límbico está melhor visualizado em uma vista medial do encéfalo na figura 10.8.

ser observada em cada uma delas. Assim, o córtex pré-frontal está envolvido com a cognição e ações motoras, o córtex parieto-têmporo-occipital com funções sensoriais mais elaboradas e com a linguagem, e o córtex límbico com a memória, emoção e aspectos motivacionais do comportamento (Fig. 10.7). Passemos agora a uma análise mais detalhada de cada uma destas áreas de associação dentro do contexto do seu papel funcional na organização do pensamento.

10.3.1. Córtex límbico

A nossa percepção de um dado estímulo sensorial está associada ao estado de nosso meio interno (fome, sede, sexo, raiva e prazer). As emoções que experimentamos também são canalizadas para o lobo frontal, fornecendo um colorido emocional às percepções conscientes associadas aos planos de ação elaborados em resposta aos estímulos ambientais. O sistema límbico e o córtex pré-frontal estão reciprocamente conectados de forma que o indivíduo pode também exercer um controle sobre seu estado emocional. Processos associados à formação de memória que ocorrem em estruturas límbicas, como o hipocampo, são muito importantes no planejamento de ações futuras. Por exemplo, o córtex pré-frontal acrescenta um elemento avaliativo aos processos perceptivos associados à

olfação cujos estímulos chegam diretamente no sistema límbico (rinencéfalo). De uma maneira geral, podemos considerar que o córtex pré-frontal sintetiza todas as informações sensoriais e experiências emocionais de forma a produzir percepções conscientes que resultam em comportamentos específicos e consonantes com a estimulação cerebral. Como vimos no Capítulo VII este estado é integrado, primeiramente no hipotálamo e é, a seguir sinalizado para os lobos pré-frontais através de vias que passam pelos núcleos talâmicos dorsomediais.

O córtex de associação límbico consiste de várias subáreas localizadas em diferentes lobos: o córtex orbitofrontal, porções do lobo temporal e o giro do cíngulo (Fig. 10.8).

Lesões do córtex orbitofrontal resultam em alterações na responsividade emocional em animais. Os estudos de C. Jacobsen, relatados anteriormente, já indicavam os efeitos de amansamento em chimpanzés após lesões desta área. Os animais não apresentavam raiva ou comportamento agressivo após esta lesão. Logo após as descobertas de Jacobsen, Egas Moniz, um neuropsiquiatra português, observou efeitos similares após lesões corticais em homens. Ele sugeriu, a partir destes resultados, que a lesão das conexões límbico-frontais em homens poderia ser útil no tratamento de certas doenças mentais, na crença de que a ideiação exagerada em

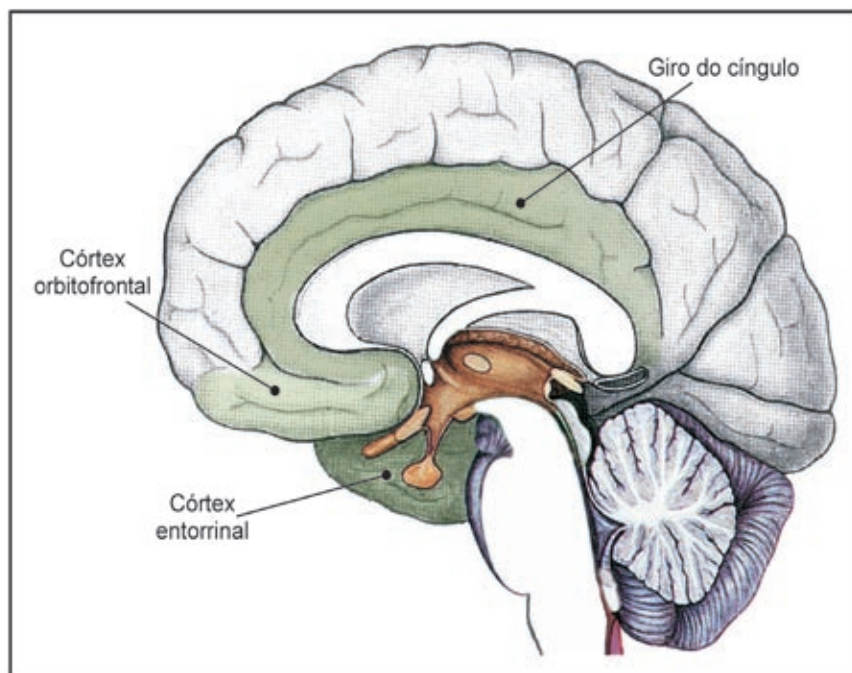


Fig. 10.8 - O córtex de associação límbico consiste de várias subáreas localizadas em diferentes lobos: o córtex orbitofrontal, porções do lobo temporal e o giro do cíngulo.

pacientes esquizofrênicos, por exemplo, pudesse ser consequência do hiperfuncionamento das áreas de associação cortico-límbicas. Estudos posteriores mostraram que a estimulação desta área produz uma série de alterações comportamentais e eletroencefalográficas que sugerem seu envolvimento na reação de alerta. Ao lado disto, ilustrando ainda mais o envolvimento do córtex associativo límbico no comportamento emocional, lesões desta região reduzem a dor crônica intratável, uma condição que inclui distúrbios de processos emocionais entre seus fatores etiológicos.

10.3.2. Córtex parieto-têmporo-occipital

No córtex occipital um determinado padrão de atividade disparado por estímulos visuais envia informações para o córtex de associação parieto-têmporo-occipital onde a informação é processada quanto às suas características espaciais e para o lobo temporal onde ocorre o reconhecimento destes estímulos. Esta é a situação mais comum envolvendo o córtex parieto-têmporo-occipital. Obviamente que o seu papel ultrapassa em muito essa função. Esta área de associação promove a análise integrada das diferentes modalidades sensoriais, gerando funções mentais superiores. Para melhor entender o papel deste córtex associativo nas funções mentais superiores é necessário distin-

guir as áreas de associação secundária e terciária. Zonas secundárias são áreas adjacentes às áreas de projeção primárias e ainda possuem alguma especificidade modal, isto é, elas são áreas que processam em um nível superior a informação sensorial codificada, em primeira instância, na área primária daquela modalidade sensorial. Os estímulos sensoriais são, ao nível das zonas secundárias, combinados e integrados em modelos progressivamente mais complexos. Danos às zonas secundárias dão origem a distúrbios perceptivos da modalidade primária associada. Na agnosia visual, por exemplo, um paciente pode ver, mas não reconhece ou compreende o que está vendo. Um exemplo desta agnosia, freqüentemente citado na literatura, é o caso de um paciente com lesão nas áreas 18 e 19 de Brodmann (áreas visuais secundárias), que descrevia uma bicicleta como “barras com uma roda na frente e outra atrás”. O mesmo ocorre com as agnosias auditivas e táteis: os pacientes ouvem os estímulos ou sentem os objetos, mas não os reconhecem. Uma agnosia particular é a *estereoagnosia*, que consiste na incapacidade de reconhecer a forma de objetos pelo tato sem qualquer evidência de outros déficits sensoriais.

As zonas terciárias encontram-se mais afastadas das áreas de projeção primária. Nestas áreas de associação, também chamadas de zonas de sobreposição, a especificidade modal desaparece.

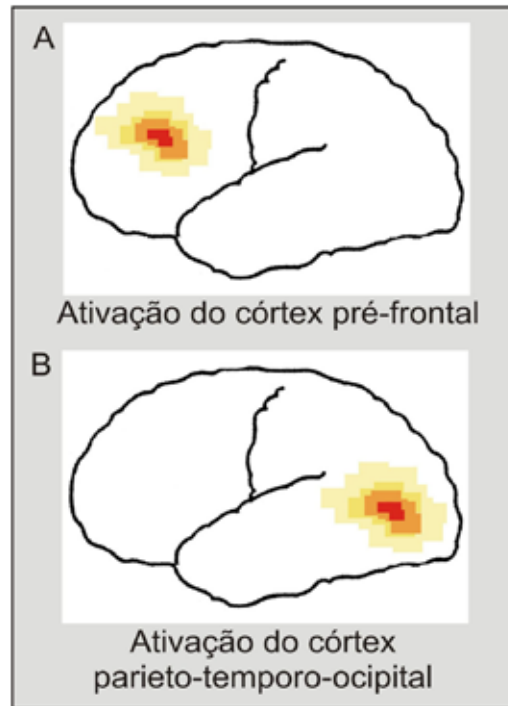


Fig. 10.9 - Imagens cerebrais em indivíduos normais (acima) e em indivíduos esquizofrênicos (embaixo), quando solicitados a realizar operações matemáticas simples. “A paisagem” radioativa indica uma hiperatividade relativa de áreas frontais em indivíduos normais e hiperatividade de áreas do córtex de associação parieto-têmporo-occipital em indivíduos esquizofrênicos.

Como o nome indica a atividade neural não parece depender de nenhuma modalidade sensorial particular, vários campos sensoriais se sobrepõem, e a combinação de sensações produzem percepções de uma ordem progressivamente mais alta. Impulsos táteis e cinestésicos são traduzidos em percepções de forma e tamanho, e são associados à informação visual dos objetos analisados. Assim, acredita-se que os objetos venham a ser representados finalmente por uma constelação de memórias, composta de vários canais sensoriais. Danos a estas regiões transcendem uma única modalidade sensorial. Por exemplo, pacientes com dano no lobo parietal mostram déficits significativos que incluem anormalidades na auto-imagem corporal e na percepção de relações espaciais.

Trabalhos recentes mostram a importância de um equilíbrio funcional entre os córtices de associação frontal e parieto-têmporo-occipital para o desempenho cognitivo normal. D. Ingvar, utilizando a técnica denominada ideografia (registro de imagens do cérebro com uma câmara de pósitrons que permite visualizar o estado de atividade de áreas cere-

brais com base na medida do seu débito sanguíneo), mostrou que assim que o indivíduo fala ocorre um aumento do débito sanguíneo na área motora cortical de representação da boca e no córtex auditivo do hemisfério esquerdo. Por outro lado, uma atividade puramente mental, sem qualquer estimulação sensorial ou desempenho motor altera a “paisagem” radioativa do cérebro, aumentando o débito sanguíneo do córtex pré-frontal (Fig. 10.9, em cima). Por outro lado — o que é mais importante —, os resultados desta pesquisa indicaram que indivíduos esquizofrênicos não apresentam esta hiperatividade nas áreas de associação do córtex frontal. Ao contrário, picos de atividade aparecem ao nível de áreas parietais e temporais (Fig. 10.9, embaixo).

10.3.3. Córtex pré-frontal

Situa-se logo à frente das áreas motoras e pré-motoras nos lobos frontais. Filogeneticamente é a área que mais se desenvolveu no cérebro. Mesmo em relação ao homem de Neanderthal, o nosso córtex pré-frontal cresceu em detrimento do lobo occipital.

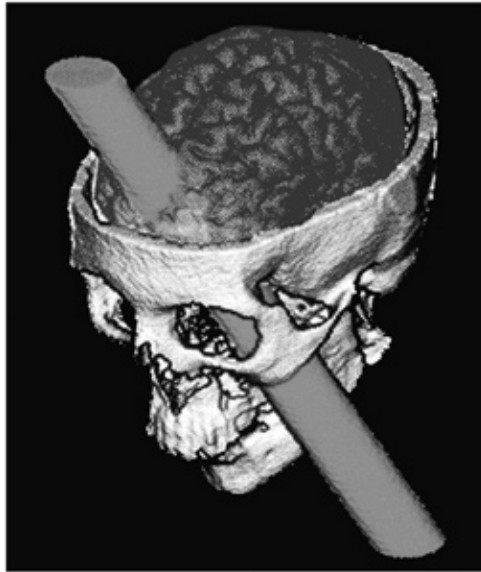


Fig. 10.10 - O estudo do crânio de Phineas Gage conservado desde sua morte permitiu sua reconstrução através de programas de computador e estudo da lesão cerebral que resultou nas alterações comportamentais características.

As funções do córtex frontal relacionadas com a associação ou integração de informações polimodais não são fáceis de sumarizar, em vista de sua diversidade. Uma importante função, sem dúvida, está relacionada à capacidade do organismo em avaliar as consequências de planejamentos e ações futuras. O córtex pré-motor integra as informações íntero e exteroceptiva que recebe de forma a selecionar as respostas motoras apropriadas para cada estímulo, dentre as várias disponíveis. Esta área está, por conseguinte, particularmente envolvida em funções cognitivas e no planejamento de funções motoras.

A relação destas funções com o córtex pré-frontal ficou clara com o levantamento de relatos clínicos na literatura sobre um paciente com o crânio perfurado em um acidente ocorrido em 1848 nos EUA. Esta história, que intriga os neurocientistas até hoje, ficou conhecida como o caso Phineas Gage. Gage dinamitava com um grupo de companheiros uma rocha para construção de uma estrada de ferro nos arredores de Vermont quando uma barra de ferro pontiaguda penetrou no seu crânio pela sua face esquerda, perfurou o córtex frontal e saiu na parte superior da cabeça (Fig. 10.10). A partir deste acidente Gage perdeu a visão esquerda, mas enxergava com o olho direito, caminhava, respondia a estímulos sensoriais e não apresentava problemas de percepção, compreensão ou linguagem. Entre-

tanto, apresentou uma clara perturbação de conduta, embora fosse capaz de interagir com as pessoas e até mesmo de realizar alguns tipos de trabalho. Gage tornou-se uma pessoa insolente, irascível, com uma outra personalidade, não se importando mais com regras sociais ou princípios éticos. O estudo do caso Phineas Gage permitiu revelar que os circuitos e mecanismos responsáveis pelas diversas funções mentais estão dissociados no cérebro. Intelecto, percepção, linguagem e outras atividades mentais superiores podem ser elaboradas no cérebro relativamente independentes do julgamento, conduta, planejamento e planos de ação. Estas últimas funções ficaram permanentemente prejudicadas com a lesão do córtex pré-frontal enquanto que as demais funções mentais permaneceram intactas em Phineas Gage após o acidente.

A primeira evidência da função cognitiva do córtex pré-frontal surgiu dos trabalhos de Carlyle Jacobsen, com macacos, na década de 30. Jacobsen descobriu que a remoção bilateral de uma área no córtex pré-frontal reduzia a habilidade dos animais em realizar tarefas que envolviam respostas espaciais diferenciadas, como por exemplo, a de escolher em qual recipiente estariam as pelotas de alimento após um certo tempo em que neles haviam sido colocadas na sua presença. Ao contrário de animais intactos, os animais lesados não eram capazes de fazer a escolha do recipiente correto. Desde que

o córtex pré-frontal é essencial para tarefas desta natureza, é fácil supor que ele participe de outros processos cognitivos relacionados. Além disto, esta área possui uma inervação dopaminérgica proeminente, e a depleção de dopamina (DA) por injeções locais, em sítios específicos do córtex pré-frontal, de 6-hidroxidopamina (6-OH-DA), uma neurotoxina que destrói seletivamente terminais nervosos catecolaminérgicos, produz efeitos comparáveis aos da lesão. Assim, é provável que distúrbios nesta área possam contribuir para o aparecimento de distúrbios cognitivos, tais como a esquizofrenia que, como veremos a seguir, também cursa com alterações na transmissão dopaminérgica.

Apesar de alguns relatos sugerindo que indivíduos com lesão do lobo frontal não demonstram prejuízos aparentes em sua capacidade intelectual, pacientes lobotomizados mostram déficits em certas tarefas específicas. Brenda Milner mostrou que pacientes com lesões frontais apresentam dificuldades em mudar de estratégia quando solicitados a fazê-lo. Persistem realizando as mesmas atividades que iniciaram, ainda que sejam informados da inutilidade delas. Neste fenômeno, conhecido como perseveração, existe uma dissociação entre pensamento e ação. Esta síndrome dá suporte adicional à idéia de que os lobos frontais estão envolvidos no planejamento e na organização das ações.

De maneira geral, podemos considerar que o córtex pré-frontal sintetiza todas as informações sensoriais e experiências emocionais de forma a produzir percepções conscientes que resultam em comportamentos específicos e consonantes com os estímulos que chegam ao cérebro.

10.4. PENSAMENTO E AÇÃO

A seguir, discutiremos algumas evidências obtidas em estudos eletrofisiológicos que contribuíram para a compreensão atual de como o pensamento gera uma ação. Sabemos que o pensamento altera os padrões de funcionamento da atividade neuronal em nosso cérebro. Mais particularmente, esta alteração deve incidir sobre o padrão de atividade (disparos neuronais) das células piramidais do córtex motor para que promova um determinado comportamento motor. As primeiras evidências consistentes neste sentido foram obtidas por H. H. Kornhuber. Este autor, utilizando a técnica de promediação dos

potenciais evocados (já descrita no Capítulo IX), estudou os potenciais elétricos gerados no córtex cerebral antes da ocorrência de uma ação voluntária propriamente dita. Com esta técnica foi possível registrar potenciais elétricos no córtex cerebral até 2 seg. antes do início do movimento, antes que ele se iniciasse, durante o período em que o ato motor está se organizando. Várias atividades motoras foram estudadas, incluindo a vocalização, chegando-se a conclusões similares. Aqui são apresentados os resultados com a flexão rápida do polegar direito. O indivíduo faz este movimento a intervalos irregulares de vários segundos, enquanto são registrados cerca de 250 potenciais evocados em diversos pontos sobre a superfície do crânio. Foi observado que cerca de 0,5 seg. antes do início do movimento era gerado um potencial elétrico negativo de desenvolvimento lento nas superfícies anterior e basal do córtex cerebral, com cursos temporais bastante similares. A estes potenciais, Kornhuber denominou potenciais de prontidão (readiness potential). Uma conclusão importante extraída desta pesquisa é que o potencial de prontidão está relacionado a um determinado tipo de movimento voluntário, particularmente àquele que é iniciado sem qualquer estímulo externo. A maior concentração destes potenciais ocorre ao nível do córtex motor, 0,5 seg. antes do início do movimento. Este tempo corresponde exatamente ao período necessário para que as células piramidais originárias no córtex motor transportem os impulsos até os neurônios motores, onde são gerados os potenciais de ação musculares. O ato voluntário promove uma propagação de impulsos pelo córtex cerebral, resultando em alterações do funcionamento neuronal.

Em vista do que foi visto o potencial de prontidão pode ser considerado como a consequência neuronal do comando voluntário. Resulta de operações de pré-programação do córtex cerebral associadas aos processos neuronais responsáveis pelo ato muscular que se desenvolvem nas vias piramidais, nos gânglios da base e no cerebelo. J. C. Eccles acredita que a maioria dos movimentos voluntários resulta de seqüências complexas que compreendem as atividades de pré-programação e atualização, ficando os detalhes de sua realização praticamente fora da consciência do indivíduo. Estes movimentos são predominantemente dependentes de habilidades aprendidas que estão armazenadas no córtex e no cerebelo.

10.5. DISTÚRBIOS DO PENSAMENTO

Grandes avanços na Psiquiatria moderna têm ocorrido graças às contribuições da Psicofisiologia para o esclarecimento do funcionamento cerebral e, a partir daí, dos processos mentais anormais. O desenvolvimento dos estudos da linguagem e da dominância hemisférica tem dado uma nova dimensão à nossa compreensão dos processos normais da consciência e da percepção de nós mesmos e de nossa interação com o mundo exterior. A partir do que foi visto neste livro até agora, podemos afirmar que a experiência consciente não é unitária. Uma determinada sensação pode ser desdobrada em diversos e diferentes aspectos da mentalização consciente quando analisada e integrada no córtex cerebral. São evidências como estas que têm permitido melhorar nossa compreensão dos distúrbios cognitivos. Também na mesma direção estão os conhecimentos advindos da psiquiatria biológica, que estuda as bases biológicas das doenças mentais. A psiquiatria biológica formula e testa hipóteses acerca do substrato neuroquímico dos distúrbios mentais, tomando por base as evidências obtidas sobre os mecanismos de ação de drogas psicotrópicas.

As psicoses são os distúrbios psiquiátricos mais severos dentre todas as doenças psiquiátricas, e são caracterizadas pelo aparecimento dos seguintes sintomas:

- distúrbios do pensamento e do afeto, que consistem de incoerência ou perda da estrutura lógica do fluxo de pensamento, pobreza da fala (achatamento afetivo), labilidade emocional e alienação do mundo exterior e sobre sua própria doença;
- alucinações: o indivíduo passa por uma modificação de suas relações com o mundo exterior. Ele forma imagens mentais produzidas espontaneamente, independente de sua vontade e na ausência de estímulos externos, e, frequentemente, ouve vozes comentando sobre seus atos;
- delírios, como a sensação de estar sendo perseguido (delírios persecutórios), de superioridade em relação às pessoas (delírios de grandeza) ou a sensação de que seu pensamento e atos estão sendo controlados por uma força exterior.

As psicoses são geralmente classificadas como psicoses orgânicas e idiopáticas. As orgânicas são tipicamente associadas a alterações neuropatológicas identificáveis, tóxicas ou metabólicas. As psicoses idiopáticas não têm causa definida, como o próprio nome indica. Além dos distúrbios severos do pensamento, emoção e comportamento, algumas

vezes os pacientes psicóticos entram em um estado de estupor, com predomínio de rigidez muscular ou flexibilidade cérea, quando podem ser colocados passivamente em posturas bizarras, que mantém por prolongados períodos (catatonia).

As psicoses idiopáticas, caracterizadas principalmente por perturbações do afeto ou do humor, são chamadas de psicoses maníaco-depressivas, e aquelas caracterizadas por distúrbios do pensamento, isolamento emocional, delírios paranóides e alucinações auditivas são conhecidas como esquizofrenia. As psicoses maníaco-depressivas foram comentadas no Capítulo precedente. No presente capítulo comentaremos a esquizofrenia dentro do contexto de se abordar uma condição clínica associada a cada tema de Psicofisiologia estudado neste livro.

10.5.1. Esquizofrenia

Em fins do século passado, o psiquiatra alemão E. Kraepelin caracterizou pela primeira vez esta entidade nosológica, enfatizando seu início na juventude, bem como seu curso persistente, com progressiva deterioração da capacidade mental. Denominou-a, por isso, demência precoce. Com essas características, ela diferenciava-se das psicoses afetivas, com o seu caráter recorrente e ausência de prejuízo das funções psicológicas nos intervalos entre os surtos. Alguns anos mais tarde, já na primeira década deste século, E. Bleuler enfatizou os acentuados distúrbios de várias funções psicológicas que se verificam nos surtos agudos da demência precoce, principalmente a fragmentação ou dissociação do pensamento e das emoções, como as perturbações mais elementares, sendo a demência uma característica secundária, que não ocorre necessariamente durante o curso da doença como o nome sugeria. Estes motivos levaram-no a rebatizar esta condição com o nome de esquizofrenia (etimologicamente significa “mente fendida”), que é utilizado até os dias de hoje. As classificações modernas, como a da Associação Americana de Psiquiatria dos Estados Unidos, conhecida como DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders em sua 4ª edição) levam em conta tanto as manifestações das fases ativas, como o decurso crônico com deterioração progressiva como critérios para definir a esquizofrenia.

O DSM-IV define como características essenciais da esquizofrenia a presença de sintomas psicóticos (delírios, alucinações, dissociação do pensamento, comportamento catatônico, afetividade embotada) durante a fase ativa da doença, descuido nas relações de trabalho, sociais e cuidados pessoais, e duração de pelo menos seis meses. É essencial também descartar o envolvimento de qualquer fator orgânico, bem

como fazer o diagnóstico diferencial com distúrbios do humor associados a sintomas psicóticos ou esquizoafetivos. Estes últimos têm menor duração, com história familiar e evolução diferentes.

Nos livros-texto de psiquiatria, os sintomas da esquizofrenia têm sido convenientemente divididos em sintomas positivos (alucinações, delírios e distúrbios do pensamento), característicos da síndrome esquizofrênica aguda, e sintomas negativos (achatamento afetivo, pobreza de linguagem e isolamento social), observados nos estados esquizofrênicos crônicos.

10.5.1.1. Fatores genéticos e ambientais: No fim da última década, a exemplo do que já ocorria de forma sistemática com outras doenças, também os distúrbios mentais passaram a ser estudados através do uso de técnicas de genética molecular, a fim de se procurar entre seus fatores causais o envolvimento de alterações genéticas. Em 1987, foi localizado o gene do distúrbio bipolar no cromossomo 11, e outro no cromossomo 5, no ano seguinte, foi associado à esquizofrenia. Estas descobertas indicavam claramente a natureza monogênica dos distúrbios mentais. Entretanto, estudos subsequentes não confirmaram estes achados.

Em geral, a influência genética sobre a expressão das doenças é monogênica, isto é, a anomalia genética que a determina ocorre em um único cromossomo. Exemplo deste determinismo genético é encontrado na doença de Huntington, fenilcetonúria ou neurofibromatose. O professor O. Frota Pessoa, do ICB-USP, admite que na maioria dos distúrbios mentais, ao contrário, a influência de fatores ambientais ou sociais soma-se ao efeito dos genes para desencadear a doença, o que caracteriza o sistema multifatorial. A contribuição genética neste caso resulta, em geral, de muitos genes, os chamados poligenes, cada qual de ação pequena, porém aditiva, distribuídos por diversos sítios nos cromossomos.

Vários estudos demonstram que fatores sociais e genéticos agem de forma conjunta no estabelecimento da doença. Evidências importantes neste sentido têm sido obtidas em estudos que examinam a incidência de esquizofrenia em gêmeos monozigóticos (idêntico material genético) e dizigóticos (compartilham a metade do material genético). Esperar-se-ia que, se a doença fosse fundamentalmente de origem genética, os gêmeos monozigóticos apresentariam aproximadamente a mesma tendência em desenvolver a doença (processo conhecido como concordância). Os estudos, entretanto, indicam que

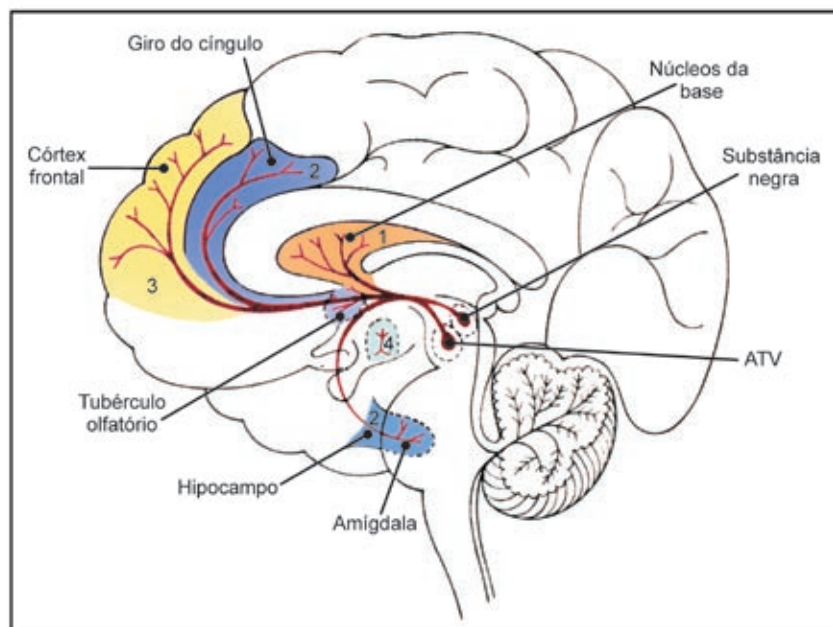


Fig. 10.11 - Inervação dopaminérgica do cérebro. Estão representadas as vias do sistema nigroestriatal (1) mesolímbico (2), mesocortical (3) e túbulo-infundibular (4) com as principais estruturas de cada um. O sistema túbulo-infundibular é um pequeno grupo de neurônios dopaminérgicos presentes no núcleo arqueado e eminência média do hipotálamo envolvidos na regulação da secreção de hormônios pela hipófise. A linha hachurada indica que esta região está imersa no hemisfério cerebral por trás do tronco cerebral e não aparece neste corte do encéfalo. ATV = área tegmental ventral.

a concordância ocorre em cerca de 50% dos gêmeos monozigóticos (portanto, metade dos casos) e que a doença apresenta uma incidência de 10% a 15% nos gêmeos dizigóticos (a mesma dos familiares em geral). Se a causa da esquizofrenia fosse devida apenas a anormalidades genéticas, a concordância seria de 100% nos gêmeos monozigóticos. No entanto, o índice de 50% aponta, de qualquer forma, para uma forte influência dos fatores genéticos no aparecimento da doença.

Várias evidências indicam que inúmeros fatores contribuem para gerar uma disfunção no sistema límbico anterior, principalmente no hemisfério esquerdo do cérebro. Assim, certas pessoas seriam geneticamente predispostas, possivelmente em virtude de uma organização peculiar do sistema límbico e do equilíbrio inter-hemisférico. Tais indivíduos podem ter traços de personalidade esquizóides ou psicóticos que teriam valor adaptativo em determinadas circunstâncias, porém que os tornam relativamente suscetíveis ao desenvolvimento da esquizofrenia, quando expostos a diferentes tipos de estresse ambiental, inespecíficos. Estes últimos poderiam ser um trauma perinatal, infecção com vírus neurotrópicos, efeito de drogas, estresse psicossocial e outros fatores predisponentes ou desencadeantes.

A esquizofrenia tem sido descrita em todas as culturas e classes socioeconômicas estudadas. Em nações industrializadas, existe um número desproporcional de pacientes esquizofrênicos nas classes socioeconômicas mais baixas. Esta observação tem sido explicada pela “hipótese da mobilização descendente”, sugerindo que os indivíduos afetados movem-se para classes socioeconômicas mais baixas ou deixam de ascender a classes mais elevadas, em razão da doença. Uma explicação alternativa é a “hipótese da origem social”, propondo que o estresse experimentado pelos membros das classes socioeconômicas inferiores contribui para o desenvolvimento ou até mesmo para a causa da esquizofrenia. Ainda ligado ao estresse social, tem sido também observado um aparente aumento na prevalência da esquizofrenia entre as populações do Terceiro Mundo. Finalmente, tem-se argumentado que as culturas podem ser mais ou menos “esquizofrenogênicas”, dependendo de como a doença mental é encarada, da natureza do papel do doente, do sistema de apoio social e da complexidade da comunicação social em uma determinada cultura. Em termos prognósticos, a esquizofrenia é mais benigna em nações menos desenvolvidas, onde os pacientes são reintegrados em sua comunidade e família mais naturalmente do que nas sociedades ocidentais mais desenvolvidas.

10.5.1.2. Bases biológicas: Dentre as estruturas límbicas que parecem estar mais diretamente implicadas na esquizofrenia, destacam-se o pólo do lobo temporal e o córtex pré-frontal. Em termos de balanço inter-hemisférico, o paciente esquizofrênico sofreria de uma disfunção do hemisfério esquerdo, bem como de um déficit de comunicação entre este e o hemisfério direito. Como consequência, ele passa a utilizar excessivamente o hemisfério esquerdo, malfunctionante, que interpreta erroneamente as mensagens provenientes do hemisfério direito. Assim, a atividade verbal deste último seria vista como originária de fora do cérebro, dando origem às alucinações auditivas e às idéias delirantes. Já no subcórtex destacam-se o núcleo accumbens, a área tegmental ventral do mesencéfalo, a amígdala, o hipocampo e o tálamo. Este último estaria relacionado com as alterações perceptuais e as demais estruturas citadas com as disfunções afetivas e motivacionais.

A introdução na prática clínica, na década de 50, de drogas seletivas e eficazes no tratamento das psicoses (drogas antipsicóticas ou neurolépticas, como a clorpromazina) levou à formulação de hipóteses biológicas para explicar a patogênese destas doenças. Ao lado disto, outros compostos psicotrópicos foram descobertos e que mimetizavam os sintomas das psicoses, como os estados paranóides induzidos pela anfetamina e alucinações e estados emocionais alterados induzidos pelo LSD.

Um grande avanço nesta área surgiu com a descoberta de que compostos antipsicóticos antagonizavam as ações da dopamina no SNC e que esta ação estava associada à eficácia destas drogas em promover a remissão dos distúrbios do pensamento, dos delírios e das alucinações. Em outras palavras, sugeriu-se que as psicoses podiam ser o resultado de uma hiperatividade funcional de mecanismos dopaminérgicos no sistema límbico ou córtex frontal. Suporte à teoria dopaminérgica das psicoses surgiu de inúmeros estudos mostrando que as drogas antipsicóticas, quando testadas em ensaios de ligação específica, ligam-se aos receptores da dopamina, e a potência destas drogas em ligar-se aos receptores dopaminérgicos correlaciona-se positivamente com a sua potência terapêutica na clínica.

Dado que as psicoses resultam de distúrbios das funções cerebrais superiores, como o pensamento e as emoções, grande atenção tem sido dada aos efeitos de drogas antipsicóticas sobre as vias dopaminérgicas que se projetam do mesencéfalo para o córtex pré-frontal e para o sistema límbico, que constituem os sistemas mesocortical e mesolímbico, respectivamente (Fig. 10.11). Até o momento,

as informações sobre os efeitos específicos destas drogas sobre o sistema mesocortical não são ainda tão significativas quanto o conjunto de evidências atualmente existente referente ao sistema mesolímbico.

No sistema mesolímbico, os corpos celulares dopaminérgicos estão localizados na área tegmental ventral de Tsai, que está situada medial e dorsalmente à substância negra no mesencéfalo. Os axônios destas células projetam-se para o sistema límbico, particularmente para o núcleo accumbens, tubérculos olfatórios, núcleo da stria terminalis, amígdala, giro do cíngulo e córtex temporal. Como vimos anteriormente, lesões do córtex temporal e outras estruturas do sistema límbico, particularmente do núcleo accumbens, levam ao aparecimento de distúrbios mentais psicóticos. Esta última estrutura, parte do estriado ventral, é o elo de ligação entre os gânglios da base e estruturas do sistema límbico como a amígdala, o hipocampo e o septo. Acredita-se que o sistema límbico e os gânglios da base estejam integrados funcionalmente. A autópsia de pacientes esquizofrênicos que nunca haviam recebido medicação antipsicótica em vida revelou um número aumentado de receptores dopaminérgicos, do subtipo D₂ no núcleo accumbens.

Uma evidência adicional que associa os gânglios da base, dopamina e distúrbios psiquiátricos surge de estudos dos movimentos involuntários anormais na esquizofrenia. É bem conhecida a correlação entre a capacidade de drogas antipsicóticas em produzir efeitos motores extrapiramidais — tais como síndrome parkinsonóide (rigidez, tremores e acinesia), reações distônicas agudas e discinesia tardia (movimentos involuntários estereotipados) — e a sua eficácia clínica no tratamento da esquizofrenia. Movimentos bizarros da língua e lábios, similares aos da discinesia tardia, têm sido observados em alguns viciados em anfetamina e alguns pacientes esquizofrênicos, e podem estar associados a uma disfunção do neostriado.

Com base no que foi aqui discutido, é amplamente aceito atualmente que existe um aumento da transmissão dopaminérgica no sistema límbico de pacientes esquizofrênicos. É importante lembrar que os neurônios e as suas várias substâncias neurotransmissoras e neuromoduladoras, tais como os ligantes opióides endógenos, a serotonina, os aminoácidos excitatórios, interagem de forma complexa no SNC. Portanto, a disfunção de um sistema pode afetar várias outras vias neuronais e sistemas químicos com os quais ele está conectado. Soma-se a isto o fato de que alterações na atividade de neuro-

peptídios, particularmente da neurotensina e colecistocinina, começam também a ser implicadas na fisiopatologia da esquizofrenia.

10.5.1.3. Alterações Sensoriais: Como já discutido no Capítulo III embora o córtex seja altamente desenvolvido nos mamíferos superiores, um papel importante ainda é reservado aos núcleos da base no processamento sensorial e no desempenho motor. Em vertebrados primitivos (peixes e anfíbios), nos quais o córtex não é ainda bem desenvolvido, os núcleos da base têm um papel predominante na coordenação motora e sensorial. Neste sentido, sabe-se que animais com extirpação bilateral do núcleo caudado mostram-se hiperreativos aos estímulos sensoriais e apresentam uma síndrome de desinibição comportamental compulsiva com perseveração. Esta última reação é similar à observada em pacientes esquizofrênicos que têm uma reduzida capacidade de desviar a atenção de um determinado estímulo, ou seja, eles apresentam menor capacidade de se habituar a estímulos irrelevantes do que os indivíduos normais. Acredita-se que os núcleos da base tenham o papel de favorecer a seletividade aos estímulos sensoriais de forma a regular a resposta motora apropriada a um dado estímulo, isto é, eles promoveriam uma filtração ou canalização das influências sensoriais para a saída motora. Distúrbios nestes mecanismos podem ocorrer em doenças psiquiátricas como a esquizofrenia, a qual pode ser a consequência da deficiência de processos psicofisiológicos básicos como os mecanismos inibitórios de controle dos impulsos sensoriais que recebemos do meio. De fato tem sido mostrado que indivíduos esquizofrênicos apresentam alterações no processamento sensorial e déficits na atenção, de forma que eventos sensoriais comuns ganham um significado maior nestes pacientes que o normal. Como a informação sensorial é fundamental para as atividades motoras, perturbações na modulação sensorial podem ser responsáveis pelas várias anormalidades comumente observadas na esquizofrenia.

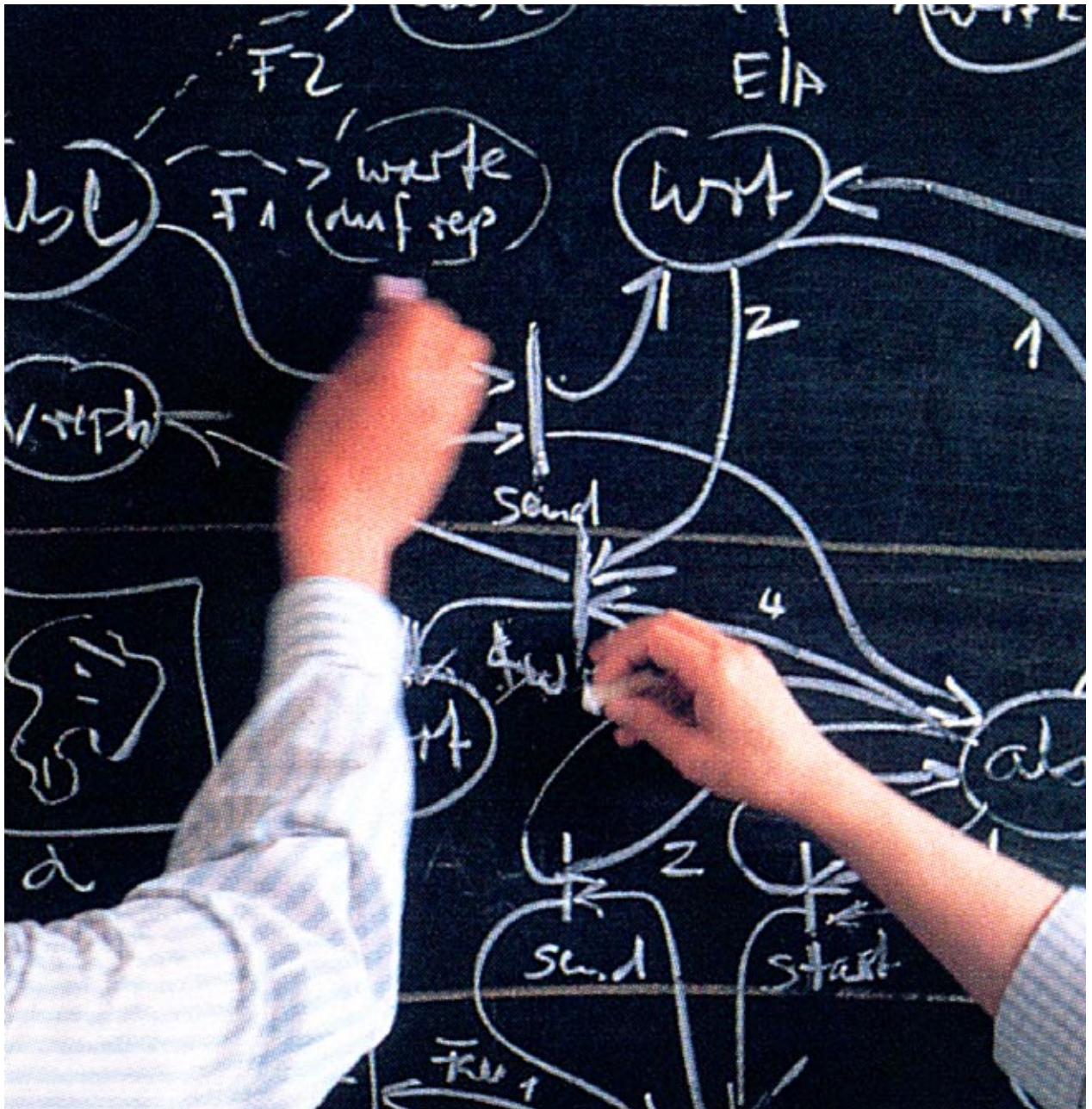
10.6. BIBLIOGRAFIA

1. Ashton H. Brain systems disorders and psychotropic drugs. Oxford: Oxford Medical Publications, 1987.
2. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Psychosis and anxiety. Em: Hardman JG, Limbird LE (Eds.). Goodman & Gilman's The

- pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 9ª edição, p. 399-430, 1996.
3. Bowers MB. The role of drugs in the production of schizophreniform psychoses and related disorders. Em: Meltzer, HY. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York, Raven Press, 819-823, 1987.
 4. Brandão ML. Esquizofrenia. Em: Graeff FG, Brandão ML (Eds.). Neurobiologia das doenças, 5ª ed. São Paulo: Lemos Editorial & Gráficos, 1999.
 5. Changeux JP. L'homme neuronal. Paris: Librairie Arthème Fayard, 1983.
 6. Eccles JC. O conhecimento do cérebro. São Paulo, Atheneu Editora-Edusp, 1979.
 7. Frota-Pessoa O. Distúrbios mentais: a genética explica? *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 40(Supl):5S-14S, 1991.
 8. Gren AR, Costain DW. Pharmacology and biochemistry of psychiatric disorders. Grã-Bretanha: John Wiley & Sons, 1981.
 9. Haug H. Brain sizes, surfaces, and neuronal sizes of the cortex cerebri: A stereological investigation of man and his variability and a comparison with some mammals (primates, whales, marsupials insectivores and one elephant. *The American Journal of Anatomy* 180:126-142, 1987.
 10. Ingvar D. Mental illness and regional brain metabolism. *Trends in Neurosciences* 23:199-203, 1982.
 11. Kandel ER. Disorders of thought and volition: schizophrenia. Em: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neurosciences. New York: McGraw-Hill, 4ª edição, p. 1188-1208, 2000.
 12. Kolb B, Whishaw I.Q. Fundamentals of human neuropsychology. New York: W. H Freeman and Company, 1990.
 13. Kornhuber H. H. Cerebral cortex, cerebellum and basal ganglia: an introduction to their motor functions. Em: Schmitt FO, Worden FG (Eds). The neurosciences: third study program. Cambridge: MIT Press, 267-280, 1974.
 14. Luria AR. Fundamentos de neuropsicologia. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1981.
 15. Milner B. Hemispheric specialization: scope and limits. Em: Schmitt FO, Worden FG (Eds). The neurosciences: the third study program. Cambridge: MIT press, 75-89, 1974.
 16. Stephen H. Andy OJ. Quantitative neuroanatomy of primates: An attempt at a phylogenetic interpretation. *Annual New York Academy of Sciences* 167:370-387, 1969.

CAPÍTULO XI

LINGUAGEM



A linguagem constitui-se em um sistema arbitrário de sinais e símbolos que funciona como um processo intermediário entre o pensamento e o mundo externo. Ela serve para traduzir os estímulos que os indivíduos recebem do meio ou os eventos dos quais participam em símbolos ou conceitos internos, a partir dos quais possam expressar ou traduzir seus conceitos, significados ou sentimentos de forma compreensível para outras pessoas.

As áreas motoras, mesmo aquelas que vão inervar as estruturas ligadas à produção do som, como a língua e a laringe, estão representadas bilateralmente nos hemisférios cerebrais, como já visto no Capítulo I. Realmente, à observação grosseira, os dois hemisférios cerebrais são bastante similares e parecem imagens especulares um do outro. Entretanto, há mais de um século sabemos que os distúrbios da fala (afasias) estão associados às lesões do hemisfério cerebral esquerdo. As primeiras evidências indicando que o hemisfério esquerdo é dominante no controle da fala e da escrita e que o hemisfério direito é responsável por funções mnemônicas

não-verbais, foram obtidas em 1861 por Paul Broca, o qual após estudos em pacientes neurológicos associou distúrbios da linguagem à lesão do lobo frontal do hemisfério esquerdo. “Nós falamos com o hemisfério esquerdo”, escrevia Broca na época. Com a progressão destes estudos estas evidências foram confirmadas e esta região, situada no quadrante pósterio-lateral do lobo frontal esquerdo, passou a ser chamada de área de Broca. Uma outra região de grande importância para a linguagem ficou conhecida como área de Wernicke, em homenagem a Carl Wernicke, que foi o primeiro cientista a descrever uma hipertrofia de uma parte do giro temporal superior esquerdo, localizada logo atrás do giro de Heschel, a área auditiva primária (Fig. 11.1). Cerca de 80% dos cérebros humanos apresentam assimetrias causadas por desenvolvimentos especiais do córtex cerebral nas regiões anterior (área de Broca) e posterior (área de Wernicke) da fala.

Ainda dentro do contexto histórico, W. Penfield e L. Roberts, ao final da década de 50, analisando as afasias que ocorrem após o edema denominado

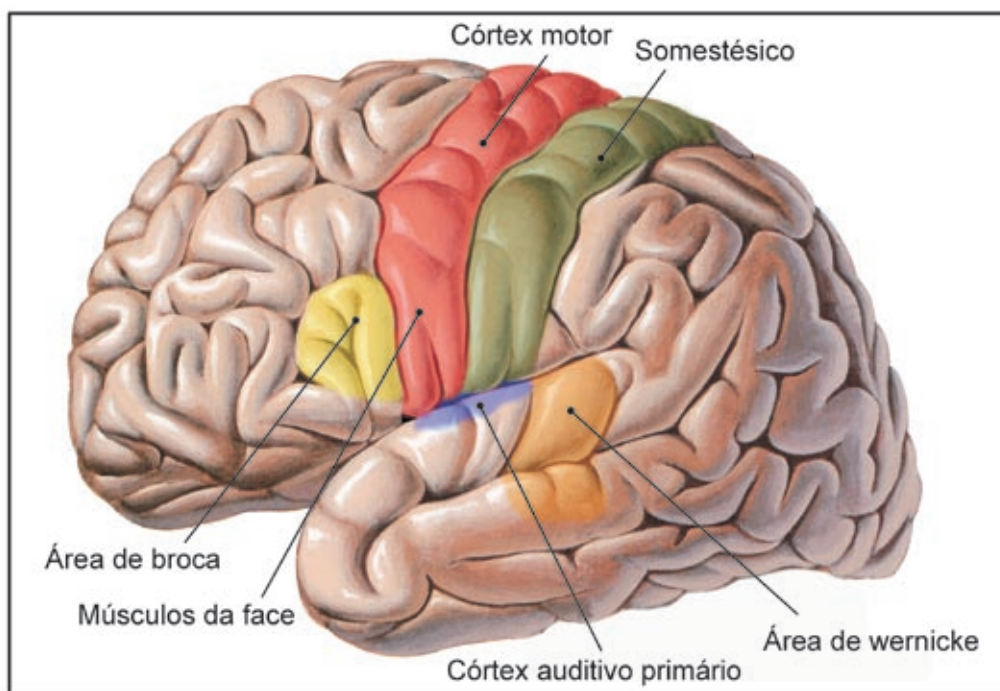


Fig. 11.1 - Áreas primárias da linguagem no cérebro. A área de Broca é a área motora da linguagem localizada no giro pósterio-lateral do lobo frontal esquerdo. A área de Wernicke está localizada no lobo temporal pósterio-superior e inclui o centro de compreensão auditiva. As áreas de Broca e Wernicke estão ligadas por fibras bidirecionais do fascículo arqueado que passam pelos giros angular e supramarginal do córtex de associação parieto-têmporo-occipital.

neuroparalítico — que persiste por duas a três semanas após certos procedimentos neurocirúrgicos — observaram que a representação central da fala é amplamente dominante no hemisfério cerebral esquerdo independentemente de o indivíduo ser destro ou canhoto. O estudo deste tipo de afasia permitiu a estes autores verificar que a própria ocorrência do edema neuroparalítico era, curiosamente, muito menos freqüente quando as operações cirúrgicas eram realizadas no hemisfério direito.

O hemisfério esquerdo desenvolveu um tipo de organização e circuitaria neural especializada para a comunicação verbal que não são compartilhadas pelo hemisfério direito. Evidências adicionais da dissociação entre representação da fala e lateralização de habilidades manuais (canhotos e destros) foram encontradas por T. Wada e colabo-

radores que, analisando os cérebros post mortem de recém-nascidos, observaram assimetrias entre os lobos temporais de cada hemisfério, sugerindo que as áreas e conexões neurais da fala são determinadas geneticamente e que já estão formadas e prontas para desempenharem seu papel funcional logo após o nascimento (Fig. 11.2). Entretanto, o hemisfério direito apresenta também habilidade lingüística que é apenas mascarada pelo hemisfério esquerdo e pode vir a se desenvolver mais tarde, em casos de lesão das áreas da fala no hemisfério esquerdo.

11.1. ASPECTOS EVOLUTIVOS

Diferentemente do homem, nos animais os processos de comunicação resultam de eventos

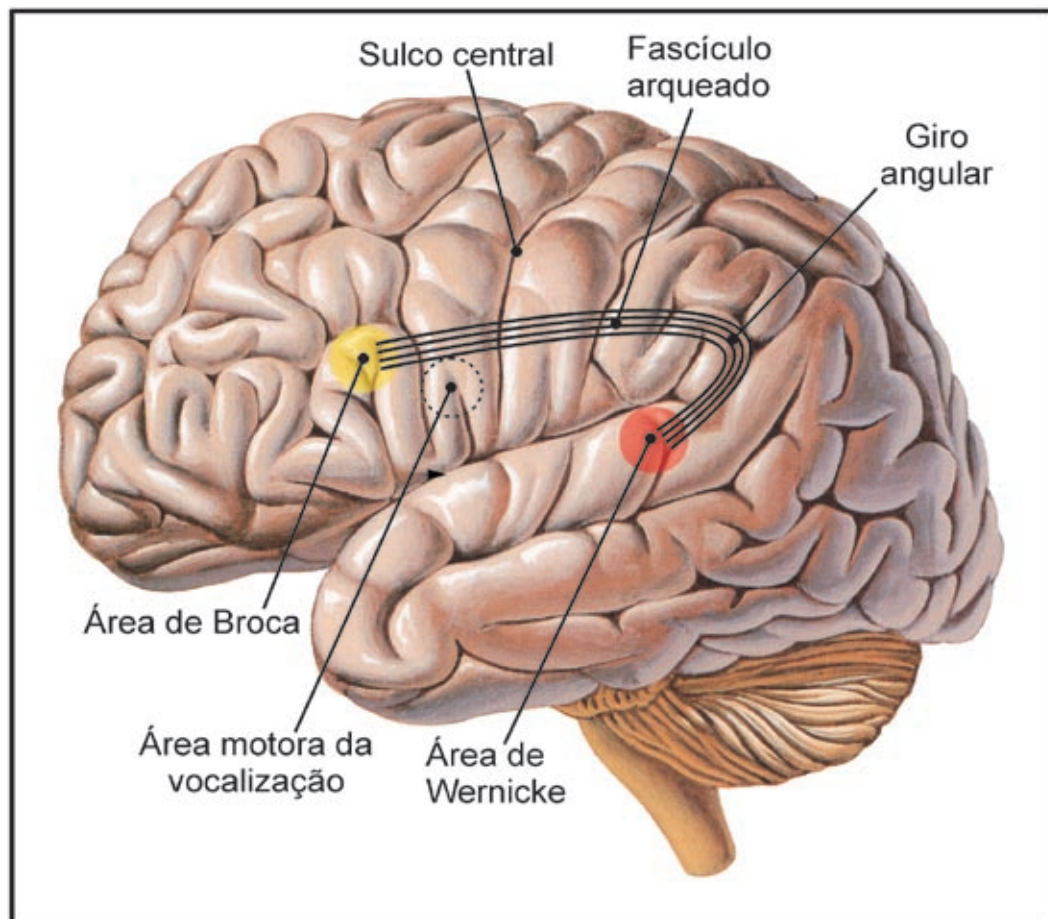


Fig. 11.2 - Representação esquemática das áreas e conexões neurais envolvidas com a comunicação verbal no hemisfério esquerdo. A área de Broca está próxima da região do córtex motor (giro pré-central) responsável pelo controle dos movimentos da articulação verbal, expressão facial e fonação. A área de Wernicke está situada na porção superior e posterior do lobo temporal, próxima ao córtex auditivo primário. As áreas de Broca e Wernicke estão conectadas pelo fascículo arqueado.

cerebrais primários e sequenciais que ocorrem em tempo real. A imagem mental pode ser, em parte, evocada nos animais através de mecanismos de memória associados à sua consciência primitiva, mas não pode ser evocada através de mecanismos de memória simbólica, isto é, através de seus conceitos e significados. Os mecanismos de memória simbólica determinaram a detenção exclusiva da fala pelo homem como também favoreceram a aquisição de sua habilidade de associação entre estímulos de diferentes modalidades e a sua capacidade de processá-los ao mesmo tempo. Rudimentos destes processos podem ser observados em chimpanzés, que possuem mecanismos emocionais, de atenção, perceptuais e de memória bem desenvolvidos, analisam estímulos e formam conceitos, conseguem distinguir o “ser” do “não-ser” mas não adquiriram a fala e, por conseguinte, não desenvolveram os processos associativos de ordem superior que determinaram as faculdades mentais próprias e distintas dos seres humanos. O desenvolvimento da fala no ser humano se deu *pari passu* com a construção do ser social, inserido e integrado a seu meio, através de sua experiência passada e perspectivas futuras. Ao lado disso, a razão de a fala ser exclusividade do homem em grande medida dependeu das peculiaridades de seu aparelho vocal. Após consolidar a posição bípede, a cavidade bucal, a língua, dentes e cordas vocais adquiriram uma morfologia

peculiar no homem de forma a permitir um controle total do fluxo de ar sobre as cordas vocais; a descida da laringe e o fechamento da laringe pela epiglote enquanto engolimos impede que possamos articular sons enquanto comemos. Em razão disso, a influência decisiva de fatores evolutivos e epigenéticos no desenvolvimento do homem faz jus ao determinismo do binômio “nature and nurture” na consolidação da fala como um processo único e inerente à condição humana.

O desenvolvimento da linguagem no homem também dependeu do desenvolvimento particular das estruturas cerebrais envolvidas com a linguagem. As regiões corticais de associação ligam áreas auditivas, motoras e cognitivas do cérebro através de circuitos reverberativos. Presumivelmente, durante o processo evolutivo esta configuração especial deu origem a um sistema capaz de reconhecer sons, que com alguma articulação com as áreas motoras resultou na formação dos fonemas — unidade básica da linguagem. As áreas 39 e 40 de Brodmann, localizadas na região do lobo parietal inferior e envolvidas com a linguagem alcançaram um desenvolvimento apreciável no homem. Estas áreas embora sejam reconhecidas nos chimpanzés, não são detectadas nos cérebros dos símios ou de macacos antropóides, que apresentam baixos níveis de comunicação. Nas comunidades primitivas os homens foram capazes de associar fonemas

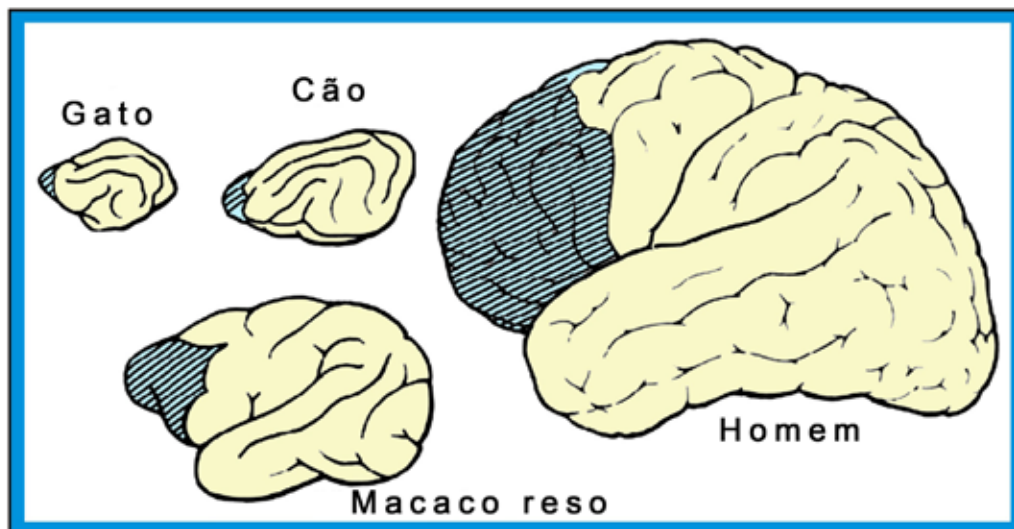


Fig. 11.3 - A evolução do cérebro e da linguagem em mamíferos. A capacidade craniana sofreu um aumento significativo ao longo do período evolutivo, sobretudo se considerarmos o curto período evolutivo do *homo sapiens*, comparativamente a seus ancestrais. O desenvolvimento cerebral nesta espécie deve-se à contínua evolução de novas formas de memória simbólica associada a novos sistemas de comunicação social. Assim, o desenvolvimento da fala no homem foi, seguramente, determinante na seleção evolucionária das alterações morfológicas do cérebro. Como ilustrado pela área sombreada, o córtex pré-frontal foi a região cerebral que mais evoluiu no curso da evolução alcançando grandes proporções na espécie humana.

a nomes de objetos. A subsequente categorização e ordenação dos fonemas permitiu a comunicação através de sentenças primitivas e indicadores gestuais. Com base nisso, supõe-se que o homem primitivo tenha desenvolvido habilidades lingüísticas sutis, mas de grande importância para sua sobrevivência, que representaram pressões evolucionárias importantes. Em razão disso, acredita-se que estas modificações foram extremamente importantes no sentido de favorecer a transformação do homem primitivo na raça humana atual.

A evolução dos circuitos da linguagem trouxe consigo a sofisticação dos mecanismos sensorimotores e o estabelecimento da base da semântica, através da associação de símbolos a conceitos e também da sintaxe (Fig. 11.3). Obviamente que como já dissemos anteriormente, a semântica e a sintaxe para chegarem à condição atual contaram com significativa interação com o meio e de expressiva interação social.

N. Geschwind postula que, ao contrário de outras espécies, o desenvolvimento do cérebro humano ocorreu para aumentar a sua capacidade de estabelecer associações modais cruzadas. Nas espécies subumanas, as associações cruzadas geralmente envolvem um estímulo límbico. O homem é a única espécie em que é possível estabelecer associações modais cruzadas entre estímulos não-límbicos (por exemplo, entre estímulos visuais, táteis e auditivos). Esta habilidade é fundamental para a denominação de objetos, que é um dos aspectos mais importantes da linguagem, ao lado de suas características formais, objeto da lingüística. As lesões das áreas de associação corticais envolvidas no cruzamento de estímulos são as mais críticas em produzir agnosias. Não é de estranhar, portanto, que existam áreas no cérebro envolvidas com categorias supra-sensoriais que possam relacionar um objeto visto com um que é apenas tocado, e comparar com experiências passadas, como é o caso do córtex de associação parieto-têmporo-occipital estudado no Capítulo precedente. Somente um processamento de alto nível pode produzir mecanismos de linguagem que, em última análise, envolvem várias associações modais cruzadas que se expressam pelo som e pelo gesto.

11.2. REPRESENTAÇÃO CENTRAL

11.2.1. Técnicas de estudo

Além dos estudos de R.W. Sperry, em pacientes comissurotomizados ou com cérebro dividido descritos no Capítulo XII, três outras linhas de pesquisa

foram altamente importantes no sentido de caracterizar os centros da linguagem no cérebro humano: os testes dicóticos de audição, o estudo dos efeitos de injeções intracarotídeas de amital sódico e as técnicas de imagem cerebral.

Ao contrário dos estudos de Sperry com pacientes epiléticos, nos testes dicóticos de audição os indivíduos são normais, de forma que o número de sujeitos para estudo não é um fator limitante. Uma descrição deste teste também pode ser encontrada no Capítulo IX. Para a realização do teste são aplicados dois estímulos auditivos diferentes através de audíofones, um no ouvido direito e outro no ouvido esquerdo. Uma forma de aplicação do teste consiste em apresentar pares de números (por exemplo 1 e 4, 5 e 8, 2 e 7), em sucessão rápida, a ambos os ouvidos dos indivíduos, e é deles solicitado, a seguir, que digam os números que conseguem lembrar. Observou-se que o maior número de acertos ocorria em relação aos estímulos apresentados ao ouvido direito, sem que fosse detectado qualquer prejuízo funcional da sensibilidade auditiva direita ou esquerda. Esta assimetria é explicada pelas projeções neurais auditivas que são predominantemente cruzadas ao nível do tronco encefálico quando trafegam da cóclea para o colículo inferior. Depois de cruzadas para o lado contralateral, do colículo inferior as vias auditivas projetam-se no lobo temporal (no giro de Heschl), passando pelo corpo geniculado medial no tálamo. Assim, o melhor desempenho do ouvido direito deve-se ao processamento das informações enviadas ao hemisfério esquerdo, onde estão localizados os centros de linguagem.

O amital sódico é um depressor do sistema nervoso central, do grupo dos barbitúricos. Neste teste, o amital sódico é injetado na artéria carótida direita ou esquerda. Este teste foi inicialmente desenvolvido para determinar, antes de procedimentos neurocirúrgicos, qual hemisfério cerebral era dominante na fala, uma vez que a ação da droga podia se localizar, dependendo do lado injetado, em um único hemisfério. O indivíduo é instruído a falar ou contar em voz alta. Quando o hemisfério dominante para a fala é afetado o indivíduo interrompe a fala e não responde ao pedido para continuar. Os resultados destes estudos vieram confirmar observações anteriores de que, em geral, há uma dominância da representação da fala no hemisfério esquerdo, independentemente do fato do indivíduo ser destro ou canhoto. Entre os canhotos apenas 25% apresentavam dominância do hemisfério direito para a linguagem.

Nas duas últimas décadas, progressos significativos têm ocorrido na identificação das estruturas cerebrais implicadas na linguagem graças a técnicas

Tabela 11.1. Diferenças Funcionais entre os Hemisférios

Direito	Esquerdo
<ul style="list-style-type: none"> • Não-verbal • Sintético • Concreto • Analógico • Não-temporal • Espacial • Intuitivo • Holístico 	<ul style="list-style-type: none"> • Verbal • Analítico • Simbólico • Abstrato • Temporal • Digital • Lógico • Linear

como a imagem cerebral por ressonância magnética e a tomografia por emissão de pósitrons. O uso destas técnicas tem permitido estudar a atividade cerebral de indivíduos normais no momento em que estão envolvidos em atividades de comunicação, localizar acuradamente lesões cerebrais em pacientes com afasia e correlacionar déficits específicos de linguagem com danos em determinadas regiões do cérebro.

11.3. LATERALIZAÇÃO FUNCIONAL DOS HEMISFÉRIOS CEREBRAIS

O desenvolvimento dos estudos da representação da orientação espacial e da linguagem no SNC mostra que há diferenças funcionais entre os hemisférios

direito e esquerdo e que existe uma lateralização funcional no cérebro humano (Tabela 11.1). Uma abordagem mais detalhada a este tópico pode também ser vista no Capítulo XII deste livro sobre consciência. Na maioria dos indivíduos, o hemisfério esquerdo é especializado na linguagem, análise lógica e dedução, programação de movimentos manuais refinados, raciocínio simbólico e abstrato e, possivelmente, na avaliação das características temporais dos estímulos. O hemisfério esquerdo é superior ao direito na memória para modelos temporais. Por outro lado, o hemisfério direito é superior ao esquerdo quanto aos modelos espaciais não-verbalizados. O hemisfério direito é dominante na avaliação das configurações espaciais dos objetos e na relação dos estímulos com o contexto em que estão situados. Pacientes com lesão do córtex de associação parietal direito apresentam dificuldades para descrever as complexas relações espaciais que não podem ser descritas em termos de linguagem (Fig 11.4). Neste particular, destaca-se seu papel relevante na memória para reconhecimento facial e outros estímulos complexos de difícil tradução verbal. Cumpre notar que na literatura existem inúmeros relatos mostrando a maior capacidade do hemisfério direito em representar a experiência emocional com maior acuidade que o hemisfério esquerdo.

11.3.1. Competição inter-hemisférica

A competição entre o hemisfério dominante com suas habilidades lingüísticas e o outro hemisfério

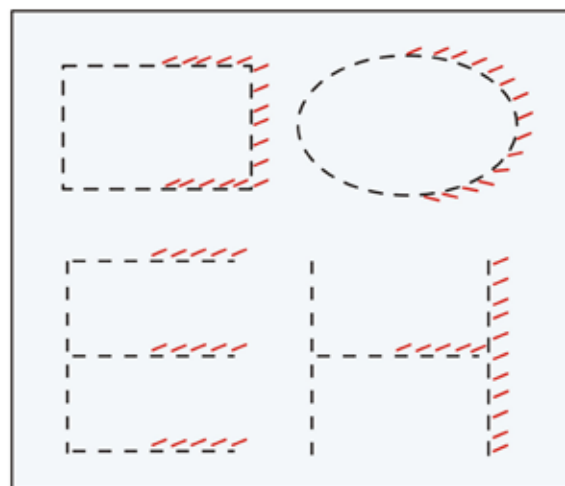


Fig. 11.4 - Prejuízo de localização espacial produzido por lesão do córtex de associação parietal direito. Pacientes com esta lesão podem ter dificuldade de reconhecer particularidades de um objeto, embora sejam capazes de reconhecer o objeto como um todo. Estes pacientes são capazes de nomear corretamente cada desenho (retângulo, círculo ou letra), mas quando solicitados a marcar com um lápis cada ponto dos mesmos, eles negligenciam a metade esquerda de cada objeto.

rio com sua capacidade de representação espacial, pictórica e das emoções é ilustrada pelo relato, na Inglaterra, de um caso clínico de uma paciente chamada Nádia. Quando menina, ela apresentava uma ausência completa de comunicação verbal. Uma das causas levantadas para explicar este caso foi a indefinição da família (imigrantes, o pai era ucraniano e a mãe polonesa) sobre qual língua usar no seu relacionamento com a menina. Os pais se dirigiam a ela em ucraniano e seus irmãos em inglês. Aos três anos de idade, a mãe foi internada em um hospital e a menina foi confiada à sua avó. Meses depois, Nádia entrou em um isolamento social profundo (autismo). O retorno de sua mãe para casa, alguns meses depois, lhe causou tanta alegria que começou a se expressar através de desenhos. Por volta dos oito anos de idade, foi levada para ser examinada na Universidade de Nottingham. Os analistas de seu caso ficaram impressionados com a qualidade artística dos desenhos de Nádia, desde aqueles zelosamente guardados por sua mãe quando tinha três anos e meio, quanto aqueles que desenhava na própria clínica, de forma veloz e com uma destreza extraordinária. Em geral, eram desenhos de animais em movimento, feitos em escala tridimensional, de claro veio artístico. Nádia era canhota, e é possível que tenha nascido sem uma representação dominante de um hemisfério cerebral sobre o outro. A competição que se estabeleceu entre os hemisférios foi intensificada pela ausência de sua mãe e pela confusão lingüística de seu meio familiar, que resultaram, respectivamente, na exacerbação do conteúdo emocional no cérebro direito e na redução das habilidades lingüísticas no cérebro esquerdo. Com o retorno de sua mãe veio um período de atenção e afeto que reativou o mundo interior de Nádia. A resolução da competição deu-se pela expressão da sua capacidade criativa e artística, desencadeada provavelmente no seu hemisfério direito, ao invés da expressão da linguagem falada. À medida que o tratamento na clínica produzia uma recuperação gradual de sua compreensão e expressão lingüísticas, os seus desenhos iam perdendo progressivamente as qualidades espaciais e artísticas. Com o fim do tratamento, Nádia chegou a falar normalmente, possivelmente com o seu hemisfério esquerdo voltando a ser dominante, e a qualidade de seus desenhos embora muito boa, perdeu o conteúdo extraordinário de antes.

Um outro caso clínico freqüentemente narrado na literatura relacionando a capacidade cognitiva com a aquisição da fala, ocorreu por volta de 1970 com Genie, uma menina americana que passou boa parte de sua infância isolada socialmente em um quarto. Seu pai era um indivíduo com graves distúrbios

mentais que atemorizava sua família. Tendo Genie contraído pneumonia aos quatro anos de idade e sido levada a um pediatra, este constatou um ligeiro retardo psicomotor. Em vista disso, ela passou a ser rejeitada por seu pai, que resolveu trancá-la em um quarto com mínima estimulação visual ou sonora. Seus únicos contatos com o mundo externo eram com sua mãe — que, proibida de dirigir-lhe a palavra, vinha trazer-lhe um pouco de comida — e o seu pai — que, incomodado com seus choramingos aparecia para lhe admoestar. Genie não desenvolveu quaisquer habilidades lingüísticas até os 13 anos de idade, quando seu caso foi descoberto pelos clínicos, sendo constatado um estado severo de desnutrição. Submetida a um teste cognitivo não verbal, Genie apresentou um desempenho equivalente a uma criança de um ano e meio.

Após cerca de um ano de tratamento, Genie mostrando-se uma menina extremamente curiosa, apresentou um extraordinário avanço lingüístico. Era capaz de responder às perguntas, embora de forma automática e com dificuldade de construir frases (“Genie fome”, “Não ficar hospital”, “Não ir compras”, “Genie banheiro”). O surgimento desta linguagem inquietou os estudiosos deste caso, uma vez que se acreditava que, a partir dos conhecimentos estabelecidos no início da década de 70, a linguagem seria uma função que se desenvolve da interação do homem com seu ambiente durante um período crítico que iria aproximadamente dos dois anos até a puberdade. O cérebro de Genie, embora privado dos estímulos ambientais adequados, conseguiu adquirir uma função que deveria estar perdida irremediavelmente.

O teste dicótico de audição aplicado a Genie revelou que o desenvolvimento lingüístico que foi observado na menina durante o tratamento estava relacionado ao hemisfério direito. O seu desempenho assemelhava-se, assim, ao dos indivíduos que apresentam distúrbios no hemisfério esquerdo. Esses indivíduos tentam recuperar a linguagem através do hemisfério direito. As características da linguagem deste hemisfério são, portanto, maior compreensão do sentido de uma frase que propriamente de sua construção, pouco conhecimento de gramática e retenção da capacidade de comunicar seus desejos. O hemisfério esquerdo, que não foi estimulado no período crítico, estava mudo. Restou à Genie a comunicação com o hemisfério direito, com suas limitações. Entretanto, as condições básicas para o desenvolvimento da aprendizagem ainda persistiam latentes no cérebro da menina, propiciando a reorganização funcional do seu cérebro através de processos hoje denominados de plasticidade cerebral, como veremos a seguir.

11.4. PLASTICIDADE CEREBRAL

Como já vimos no Capítulo VI, plasticidade cerebral refere-se a modificações que ocorrem no SNC dos organismos com o fim de adequá-los às novas exigências impostas pelo meio, seja no nível funcional através do aumento da eficiência da transmissão sináptica, seja no nível estrutural através do crescimento neuronal. Encontramos, também, exemplos notáveis de plasticidade cerebral em relação às nossas habilidades lingüísticas.

Exemplos de plasticidade podem ser observados na análise de lesões ou ablações dos hemisférios cerebrais. A remoção do hemisfério direito resulta em hemiplegia grave (paralisia de um lado do corpo, no caso o esquerdo), mas o paciente ainda conserva uma boa capacidade lingüística. A remoção do hemisfério esquerdo, entretanto, traz problemas bem mais graves, uma vez que além da hemiplegia direita, o indivíduo perde a sua capacidade de comunicação verbal. Entretanto, uma transferência das habilidades lingüísticas ocorre por transferência das funções verbais para o hemisfério direito. Esta recuperação é tão mais importante quanto mais

jovem é o paciente, e é função direta da plasticidade que ainda é possível ocorrer no cérebro do indivíduo. Há casos de recuperação funcional em jovens de até 14 anos de idade, como o ocorrido com Genie, que isolada do mundo exterior, teve transferidas algumas funções lingüísticas de seu cérebro esquerdo para o direito. Entretanto, é importante notar que as funções inerentes ao hemisfério direito, como a representação pictórica e espacial, sofrem prejuízo na proporção direta da expansão da representação dos circuitos neurais da linguagem neste hemisfério, o que indica a ocorrência de sobreposição de substratos neurais, e a conseqüente competição destas funções nestes casos.

Um outro dado ilustrativo da plasticidade provém da observação de indivíduos com agenesia (ausência congênita) do corpo caloso. Surpreendentemente, estes indivíduos respondem consideravelmente bem aos testes de integração inter-hemisférica cruzada, da mesma forma que sujeitos normais. Acredita-se que na vida embrionária tenha havido nestes indivíduos uma recuperação neuronal inter-hemisférica em nível subcortical. É importante assinalar que embora ocorra o desenvolvimento da

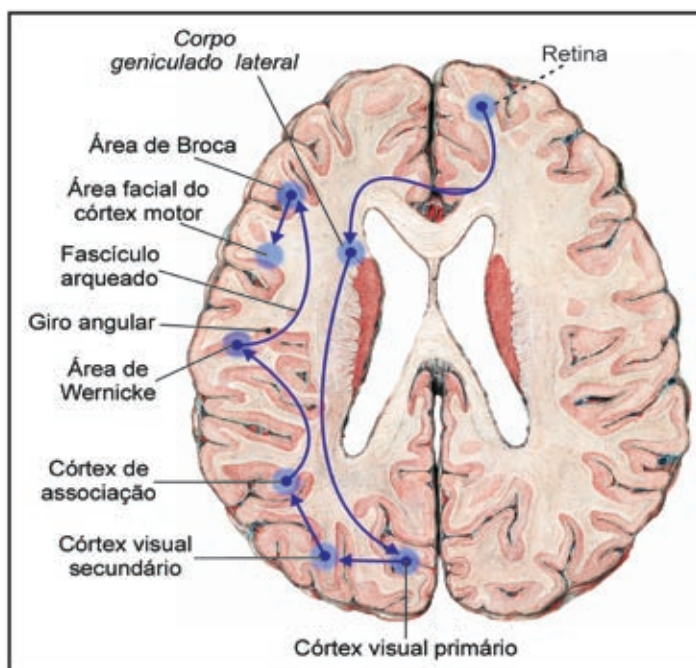


Fig. 11.5 - Visão esquemática de uma seção horizontal do cérebro humano ao nível do corpo caloso mostrando a seqüência de eventos neurais que ocorrem quando um indivíduo responde verbalmente a estímulos auditivos ou visuais. O córtex auditivo primário recebe os sinais acústicos da fala de seu interlocutor e os envia para a área de Wernicke, onde eles são compreendidos. Para a elaboração da resposta a representação neural do pensamento inicia-se na área de Wernicke e é enviada pelo fascículo arqueado para a área de Broca. Na área de Broca estes sinais ativam programas apropriados da atividade motora nos neurônios orofaciais do córtex motor primário do giro pré-central que, por sua vez, envia impulsos para os músculos da articulação da fala. Em uma condição em que você está lendo em voz alta os impulsos visuais que vêm da retina, cruzam para o lado oposto pelo quiasma ótico e alcançam o corpo geniculado lateral no tálamo. Daí os impulsos são enviados ao córtex occipital que, por sua vez, os transmite para a área de Wernicke, de onde seguem o mesmo percurso descrito acima.

fala nestes indivíduos outras funções ficam prejudicadas, uma vez mais indicando que a compensação da função lingüística diminui a representação de outras funções.

11.5. VIAS NEURAI

Um dos modelos mais aceitos das vias neurais utilizadas pelo cérebro no processamento, representação e integração das informações sensoriais (visuais e auditivas) e na seleção da resposta motora adequada através da linguagem foi proposto por N. Geschwind, em 1979, com base nos achados de C. Wernicke. Este modelo considera que nos circuitos neurais da linguagem destaca-se o giro angular que faz o elo de ligação entre as formas visuais (provenientes do córtex visual) e auditivas (provenientes do lobo temporal) de informações (Fig. 11.2).

O modelo pressupõe que nomear um objeto envolve inicialmente a transferência da informação visual da retina para o núcleo geniculado lateral, e daí para o córtex visual primário (área 17 de Brodmann). A informação trafega para o córtex visual secundário (área 18 de Brodmann), e então para uma região específica do córtex de associação parieto-têmporo-occipital (o giro angular, área 39 de Brodmann), onde ocorre a associação de várias modalidades sensoriais. Do giro angular, a informação passa para a área 40 de Brodmann, na qual a percepção do meio externo é formada e onde imagens mnemônicas são armazenadas, representando o mundo como ele é visto ou aprendido. Quando a representação do estímulo é formada, ela é transportada através do fascículo arqueado para a área de Broca, onde a sua percepção é traduzida em uma estrutura gramatical de uma frase

ou conceito e onde a memória para a articulação de palavras é armazenada. Para que esta informação se traduza em expressão motora, na seqüência são ativadas as áreas do córtex motor associadas aos músculos faciais que controlam a articulação das palavras, que estão situadas ao lado da área de Broca (Fig. 11.5).

A partir da análise do modelo de Wernicke-Geschwind podemos prever as conseqüências de lesões em determinadas regiões do córtex cerebral. Assim, uma lesão na área de Wernicke faz com que palavras ou imagens deixem de alcançar o córtex auditivo, levando à desativação do sistema de linguagem restante. Uma palavra ouvida pode não ser processada perceptualmente e, portanto, não pode ser compreendida. Pacientes com lesão na área de Broca têm uma compreensão normal da linguagem falada e escrita, mas a comunicação verbal e a fala estão prejudicadas, dado que não ocorrem a ativação do córtex motor nem os mecanismos de articulação da linguagem. Uma lesão no fascículo arqueado, por outro lado, irá desconectar a área de Wernicke da área de Broca. Assim, as perturbações da comunicação verbal são agora decorrentes da interrupção na transferência das informações auditivas para a área envolvida na produção da linguagem.

Embora seja inquestionável a importância do modelo descrito, não podemos perder de vista o fato de que quando pronunciamos uma palavra existe uma série de representações conceituais a ela associados. Assim, quando tecemos um comentário sobre alguma coisa que comemos ou bebemos, por exemplo, nós estamos reconstruindo simultaneamente várias representações relativas à sua cor, forma, consistência, cheiro e sabor, entre outras. Cada uma destas representações está associada a

Tabela 11.2. Características da linguagem

Três elementos identificados na linguagem: a forma, o conteúdo e o uso apresentam distintas representações no cérebro. Perturbações no funcionamento desses circuitos neurais têm importantes implicações clínicas.

<u>Componentes</u>	<u>Representação</u>	<u>Distúrbios clínicos</u>
FORMA	Circuitos neuronais responsáveis pela atividade motora	Doenças do cerebelo, afasia de Broca
CONTEÚDO	Representação de imagens, idéias e conceitos. Córtex de associação	Afasia de Wernicke, afasia de condução e esquizofrenia
USO	Identidade individual e percepção do contexto social pelo indivíduo. Córtex de associação	Aprosódias, distúrbios do afeto e do pensamento

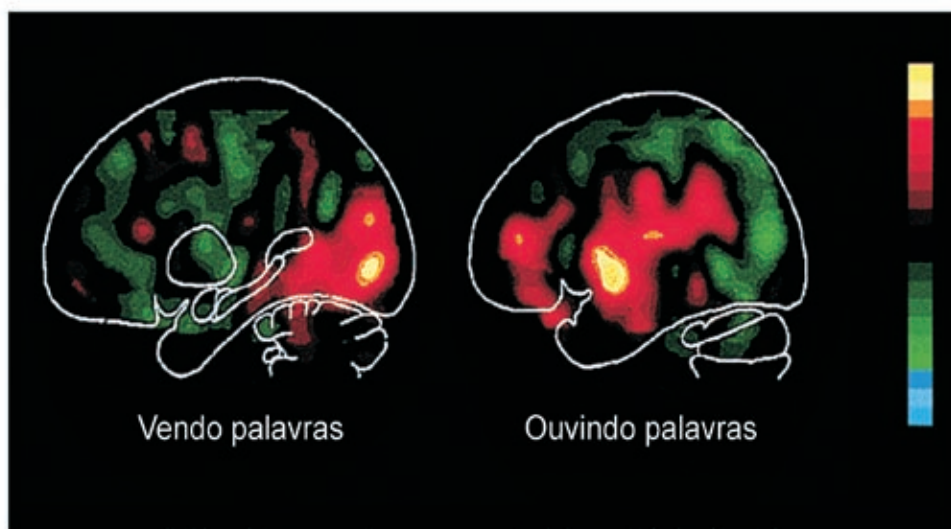


Fig. 11.6 - Imagens cerebrais obtidas por tomografia por emissão de pósitrons (TEP) em indivíduos normais. A “paisagem” radioativa indica uma hiperatividade de áreas do córtex parieto-têmporo-occipital que se tornam mais marcadas no cérebro do indivíduo no momento que ele percebe um objeto. Por outro lado, quando o indivíduo nomeia um objeto a ativação dá-se na área de Broca e nas regiões vizinhas do córtex motor responsáveis pela fonação (não representada nessas imagens).

áreas específicas do cérebro, com suas vias e neurotransmissores particulares. A linguagem nos fornece a oportunidade de agregá-las de uma forma econômica, facilitando, desta maneira, a elaboração de conceitos mais complexos, o que permite o fluxo de um diálogo.

11.5.1. Características da linguagem

A linguagem constitui a unidade básica da expressão narrativa e serve, em um primeiro momento, como método de análise de informações recebidas e, a seguir, como método para tomar decisões e tirar conclusões. Por isso, a linguagem tornou-se também um mecanismo da atividade intelectual e uma base para o pensamento categórico. Assim, através da fixação de intenções e do planejamento de programas de atividades a linguagem constitui um método para regular o comportamento e o curso dos processos mentais.

Cada elemento da linguagem parece envolver um nível diferente de organização neural (Tabela 11.2). Assim, a forma da linguagem depende dos circuitos neuronais responsáveis pela organização do comportamento motor. Seu conteúdo depende de processos neurais mais complexos associados à representação de imagens, idéias e conceitos localizados no córtex de associação parieto-têmporo-occipital. O uso depende de mecanismos neurais ainda mais complexos associados à identidade individual e à percepção do contexto

social pelo indivíduo. Recruta processos neurais do córtex de associação parieto-têmporo-occipital, que integra várias modalidades sensoriais, e do córtex de associação pré-frontal envolvido no planejamento da ação. Certas doenças neurológicas e mentais podem afetar seletivamente uma determinada característica da linguagem. A forma pode estar afetada por doenças do cerebelo, resultando em disartria, ou por lesões do córtex frontal resultando na afasia de Broca. O conteúdo está perturbado na afasia de Wernicke, na afasia de condução e na esquizofrenia. O uso está particularmente afetado na gaguez, nas aprosódias e nas desordens do afeto e do pensamento. Dois destes distúrbios, as afasias e a gaguez, serão abordados, a seguir.

11.6. DISTÚRBIOS DA LINGUAGEM

O uso cada vez mais freqüente das técnicas com imagens cerebrais na neurologia tem permitido identificar as estruturas cerebrais implicadas na produção da resposta verbal aos estímulos que chegam ao cérebro no indivíduo normal ou com algum distúrbio de linguagem (Fig. 11.6).

11.6.1. Afasias

As afasias são distúrbios adquiridos de linguagem que resultam de danos cerebrais (dano vas-

cular, trauma, tumor), particularmente de áreas específicas do córtex cerebral. As afasias podem vir acompanhadas de distúrbios na atividade intelectual e cognitiva se a lesão atinge regiões vizinhas à área de Broca no córtex frontal.

A afasia deve ser diferenciada das desordens da fala, como a disartria e a disfonia que resultam da fraqueza ou incoordenação dos músculos que controlam o aparelho vocal. A disartria é um distúrbio na articulação das palavras, e a disfonia um distúrbio na vocalização. Elas representam, portanto, perturbações no processo mecânico da fala; não afetam a compreensão da linguagem e sua expressão pode ainda ocorrer. Pacientes com doenças cerebelares que são disártricos ou com doença de Parkinson que são disfônicos retêm suas capacidades de linguagem, apesar das dificuldades na fala.

Quarenta por cento das afasias são consequência de distúrbios vasculares nos hemisférios cerebrais. Outras etiologias decorrem de tumores cerebrais e processos degenerativos, como a doença de Alzheimer.

Não existe uma classificação universalmente aceita para as afasias. Uma das classificações correntes é baseada no modelo de linguagem de Wernicke-Geschwind, já descrito. Deve ficar claro, entretanto, que os pacientes nem sempre apresentam os distúrbios exatamente como o modelo prediz, uma vez que nem sempre as lesões produzem danos circunscritos a uma determinada região. Em geral, a caracterização das afasias é feita a partir do estudo de pacientes com acidentes vasculares. Nestes casos, conhecendo-se a distribuição anatômica dos vasos afetados, fica fácil determinar a área neuronal atingida.

11.6.1.1. AFASIA DE BROCA: A afasia de Broca resulta de dano na porção posterior do terceiro giro frontal esquerdo (área de Broca). A compreensão é, em geral, preservada, mas há perturbações na linguagem expressiva. Em outras palavras, o distúrbio localiza-se na produção da linguagem. Em função disso, é também chamada de afasia motora. O déficit na linguagem varia do uso de estruturas gramaticais bastante simples até o completo mutismo. Ocorre uma simplificação da estrutura gramatical, os pacientes expressam nomes somente no singular, verbos no particípio ou no infinitivo, e geralmente eliminam artigos e advérbios. Ao contrário da afasia de Wernicke, os pacientes com afasia de Broca são sempre conscientes de seus erros e dificuldades. Embora a compreensão da linguagem não seja prejudicada, não é raro ocorrer alguns problemas em compreender aspectos de sintaxe relacionados aos mesmos problemas que os pacientes

apresentam quando se expressam. Dado que a área de Broca está localizada próxima ao córtex motor e da cápsula interna subjacente, pode aparecer uma hemiparesia contralateral (ou seja, do lado direito do corpo) após lesões destas regiões.

11.6.1.2. AFASIA DE WERNICKE: Wernicke descreveu esta afasia em 1873. É caracterizada por um déficit na compreensão da linguagem em decorrência de lesões das partes superiores e posteriores do lobo temporal esquerdo. É também conhecida como afasia sensorial. Enquanto a compreensão está prejudicada, a comunicação verbal é normal no ritmo e melodia. Entretanto, os pacientes fazem uso de palavras ou combinação de palavras erradas (parafasias). A linguagem pode ser excessiva (logorréia), de forma que apesar da abundância de palavras, a fala é desprovida de sentido. Os pacientes apresentam grande dificuldade em transmitir o conteúdo das idéias (fala vazia). Em geral, não são conscientes deste problema em face da dificuldade que apresentam na compreensão da linguagem. É fácil entender, em função disso, a despreocupação destes pacientes em corrigir ou repetir palavras malpronunciadas, bem como a dificuldade que apresentam na leitura e na escrita.

11.6.1.3. AFASIA DE CONDUÇÃO: Refere-se a lesões no fascículo arqueado que interconecta as áreas de Wernicke e de Broca. Em geral, decorre de lesão do giro supramarginal do lobo parietal. Assemelha-se bastante à afasia de Broca. Estão prejudicadas a leitura em voz alta, a escrita e a nomeação dos objetos. Difere da afasia de Wernicke na medida em que a compreensão pode estar preservada e os pacientes são capazes de ler.

11.6.1.4. AFASIA ANÔMICA: Resulta de lesões nos aspectos ventroposteriores do lobo temporal esquerdo. Trata-se de uma afasia em que a única dificuldade situa-se em encontrar as palavras corretas para expressar os pensamentos. Uma condição observada na clínica em pacientes com esta afasia diz respeito a conceitos e palavras referentes a cores. Estes pacientes retêm os conceitos para as cores, detectam diferentes matizes e saturações e são mesmo capazes de pronunciar os nomes das diferentes cores. Entretanto, a sua capacidade de associar o nome de uma cor com um dado objeto está prejudicada.

11.6.1.5. AFASIA GLOBAL: Como o nome indica, os pacientes com este tipo de afasia são incapazes de falar, compreender, ler, escrever ou nomear objetos. Resulta de lesões na região do sulco de Sylvius, comprometendo as áreas de Wernicke, Broca e o

fascículo arqueado. Os problemas não se limitam à linguagem, e podem ocorrer hemiplegia direita, déficits sensoriais somestésicos e da visão.

11.6.1.6. AFASIAS TRANSCORTICAIS: Estas afasias são decorrentes de lesões fora, mas próximas, das regiões primariamente associadas com a linguagem. Distinguem-se as formas sensorial e motora. A afasia sensorial transcortical assemelha-se à afasia de Wernicke, mas a lesão situa-se na junção parieto-têmporo-occipital. A afasia motora transcortical assemelha-se à afasia de Broca, mas a lesão situa-se na região do lobo frontal anterior à área de Broca. Um aspecto característico destas afasias relaciona-se à capacidade dos pacientes em repetir palavras e frases faladas.

11.6.1.7. APROSÓDIAS: Ao lado do componente cognitivo, a linguagem também expressa um componente afetivo ou emocional, que é a prosódia da linguagem, através da qual é também compreendida. Este componente é constituído basicamente pela musicalidade, entonação e inflexões da fala, e pela gesticulação associada. Denomina-se aprosódia a perturbação do componente afetivo ou emocional da linguagem. Acredita-se que este distúrbio seja decorrente de prejuízos funcionais do hemisfério direito, uma vez que este hemisfério atua no controle dos aspectos emotivos e afetivos da linguagem. Assim, pacientes com distúrbios no hemisfério direito são incapazes de expressar ou compreender a prosódia da fala de outra pessoa.

11.6.2. Gaguez

A gaguez ou tartamudez é um distúrbio da fala caracterizado por repetições ou prolongamentos freqüentes de sons ou sílabas, prejudicando marcadamente a fluência do discurso. Hesitações e pausas incomuns interrompem o fluxo rítmico da fala. O distúrbio acomete 5% das crianças, principalmente do sexo masculino, e normalmente desaparece com a adolescência. Embora os resultados ainda não sejam conclusivos, estudos realizados com famílias e gêmeos sugerem que a gaguez possa ser um distúrbio neurológico herdado.

Umadas explicações correntes da gaguez a associa a uma predisposição constitucional ligada à lateralização e especialização hemisférica cerebral. Devido a um problema de lateralização incompleta ocorre um conflito entre os dois hemisférios cerebrais pelo controle da atividade dos órgãos da fala, resultando em falhas momentâneas da coordenação motora da mesma. Apoiando esta idéia estão estudos eletroencefalográficos com testes utilizando tarefas de linguagem. Durante estes testes, as pessoas gagas apre-

sentam supressão do ritmo alfa no hemisfério direito, ao contrário de pessoas sem este distúrbio, nas quais a supressão ocorre no hemisfério esquerdo. Uma outra teoria sobre a etiologia da gaguez, conhecida como teoria da luta antecipatória, postula que o indivíduo com este distúrbio desenvolve o conceito de que a fala é um processo difícil e que exige muito esforço para sua elaboração e execução de forma que, no momento de falar, ele antecipa suas preocupações e dificuldades, prejudicando o ritmo e a fluência do que tem a dizer. Independente de suas causas, está claro para todos os estudiosos deste distúrbio que o estresse ambiental favorece o seu aparecimento, sobretudo se o indivíduo faz parte de uma família desestruturada. Não surpreende, portanto, que a dificuldade de se expressar nestes indivíduos é tanto maior quanto mais estressante é a condição em que se encontram.

Um aspecto curioso de fácil constatação é que a gaguez não se manifesta durante as leituras orais, quando o indivíduo canta ou conversa com animais de estimação ou objetos inanimados. Algumas condições clínicas, tais como frustração, ansiedade, tiques e depressão podem se sobrepôr a um quadro crônico de gaguez. Além disso, as pessoas com este distúrbio também podem manifestar uma forte ansiedade antecipatória em relação a certas palavras ou situações particulares. Felizmente, cerca de 80% das crianças com gaguez recuperam-se espontaneamente.

11.7. BIBLIOGRAFIA

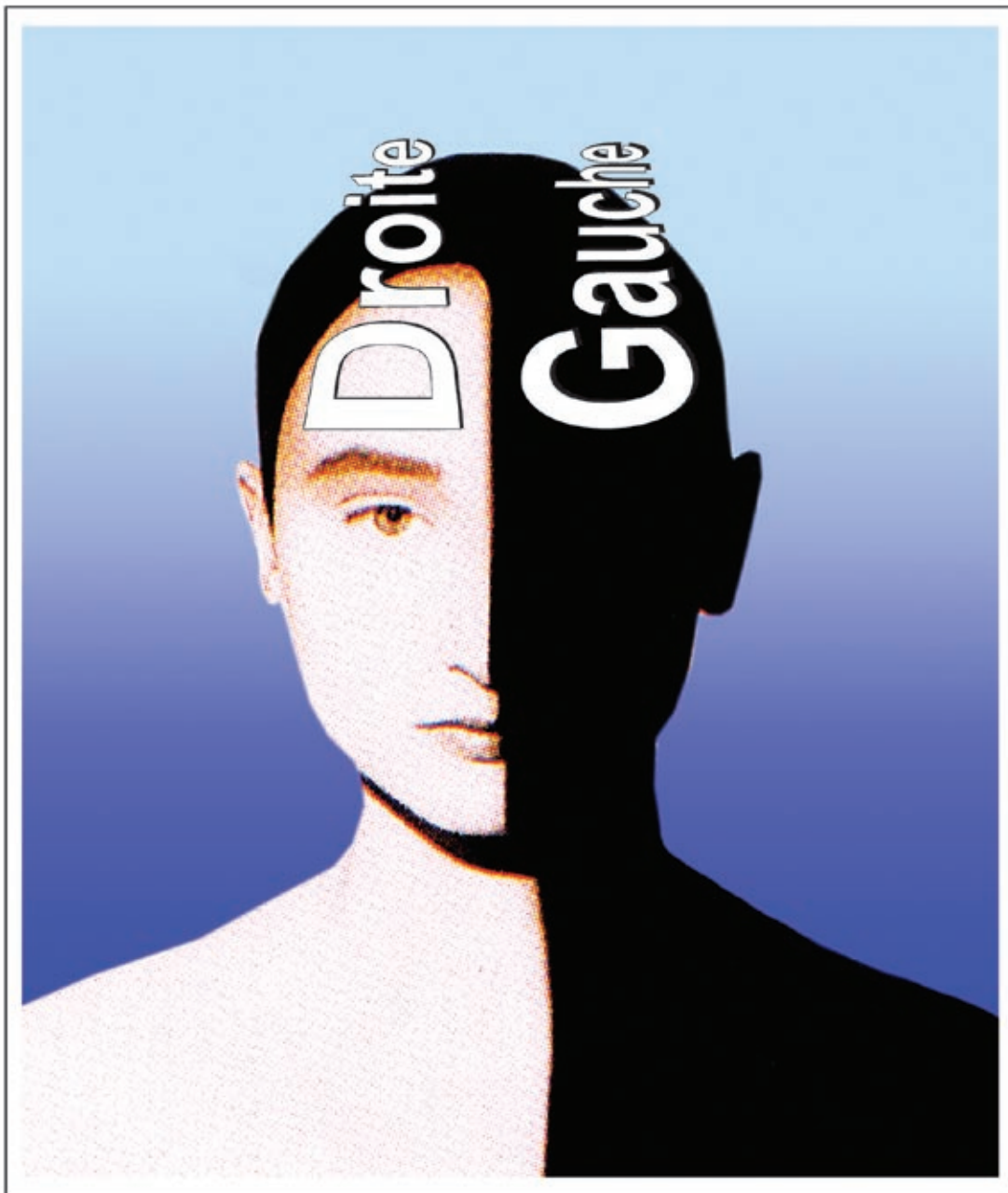
1. Changeux JP. L'homme neuronal. Paris: Librairie Arthème Fayard, 1983.
2. Damasio AR, Damasio H. Brain and language. Scientific American, 267:63-71, 1992.
3. Dronkers NF, Pinker S, Damasio A. Language and the aphasias. Em: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neurosciences. New York: McGraw-Hill, 4ª edição, p. 1169-1187, 2000.
4. Gelder M. Brain systems disorders and psychotropic drugs. Oxford: Oxford Medical Publications, 1987.
5. Geschwind N. Specializations of the human brain. Scientific American, 241:180-199, 1979.
6. Kandel ER, Schwartz J. H., Jessell TM. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill, 2000.
7. Kaplan HI, Sadock BJ. Compêndio de psiquiatria. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda., 1990.

Bibliografia

8. Kolb B, Whishaw IQ. Fundamentals of human neuropsychology. New York: W. H. Freeman and Company, 1990.
9. Luria AR. Fundamentos de neuropsicologia. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo: 1981.
10. McLean PD. The triune brain in evolution: role in paleocerebral functions. New York: Plenum Press, 1989.
11. Milner B. Hemispheric specialization: scope and limits. Em: Schmitt FO, Worden FG (Eds). The neurosciences: the third study program. Cambridge: MIT Press, 75-89, 1974.
12. Penfield W., Roberts L. Speech and brain mechanisms. Princeton, Princeton University Press, 1959.
13. Ross ED. Right hemisphere's role in language, affective behavior and emotion. Trends in Neurosciences 7:342-340, 1984.
14. Wada T, Clark R, Hamm A. Cerebral hemispheric asymmetry in humans: cortical speech zones in hundred infant brains. Archives of Neurology 32: 239-246, 1975.

CAPÍTULO XII

CONSCIÊNCIA



René Descartes (1596-1650) postulava que a mente seria uma entidade com características físicas especiais ou indefinidas que não ocuparia espaço, ao contrário da matéria. Mente e cérebro seriam, portanto, entidades independentes e distintas. Com isso, Descartes dava início à doutrina conhecida como hipótese dualística ou *dualismo*. A mente teria um papel central e seria o ponto de partida do processo de formação da consciência enquanto que restaria ao cérebro apenas uma participação meramente secundária. Segundo sua hipótese, a consciência seria o resultado da mente ou pensamento do indivíduo; *cogito, ergo sum* (penso, logo existo). Nessa abordagem, a mente era considerada uma estrutura divina, inacessível à investigação científica. Descartes admitia, entretanto, que mente e cérebro deveriam interagir em algum lugar. A glândula pineal, por sua localização mediana no cérebro, foi escolhida para desempenhar este papel de integração.

O dualismo vem perdendo força progressivamente à medida que aprofundamos o nosso conhecimento sobre o funcionamento do cérebro. Em contraposição ao dualismo está a corrente que postula que os indivíduos necessitam da intermediação de mecanismos gerados no sistema nervoso central para desempenhar suas habilidades mentais. Essa doutrina que estabelece que a compreensão da mente é conseguida unicamente a partir do conhecimento do funcionamento cerebral ficou conhecida como *reducionismo*. A consciência seria mais um dos vários produtos da atividade do sistema nervoso e estaria, então, reduzida aos eventos físicos do cérebro. Posições menos extremadas têm também ocupado considerável espaço neste debate como a que considera que embora mente e cérebro façam parte do mesmo processo no cérebro outros fatores influenciam significativamente a formação da consciência. De fato, com o conhecimento acumulado pelos estudos nos diversos campos da neurociência até o momento, não faz mais sentido discutir a relação mente-cérebro considerando o resto do organismo como uma entidade funcional à parte. Existe, obviamente, uma relação estreita entre o desenvolvimento do cérebro e as demais funções do organismo. O cérebro e o corpo estão indiscutivelmente integrados por circuitos neurais e mecanismos bioquímicos mutuamente relacionados. Como exemplo claro disso, basta citar a imediata correspondência entre os mecanismos cerebrais e a realização dos movimentos. Para se ter uma visão mais abrangente da integração entre esses níveis de organização basta

acompanhar a sincronização dos processos neurais e musculares acionados por um determinado estímulo. A sensação e a percepção daí resultantes são determinadas pelos mecanismos de detecção, identificação e reconhecimento do estímulo. A seguir, diversos eventos neurais mediados por diversos neurotransmissores determinam a resposta comportamental ao estímulo inicial. Se mente e corpo interagem tão estreitamente o mesmo ocorre com a interação organismo e meio ambiente. Sem dúvida, a relação com as pessoas à nossa volta e com o mundo são fatores determinantes para o desenvolvimento e expressão de nossas funções cerebrais superiores. Para a expressão da consciência, o indivíduo deve ser capaz de mudar voluntariamente a direção de sua atenção, criar idéias abstratas e expressá-las por meio de palavras ou outros símbolos, prever a significação de seus atos e ser capaz de posicionar-se frente aos valores éticos e estéticos do meio em que vive. Esta relação é mediada pelos órgãos do sentido, o cérebro e a maquinaria motora.

O meio ativa o organismo de múltiplas formas através de canais sensoriais específicos, visuais, auditivos, táteis, gustativos, olfatórios e proprioceptivos que enviam sinais a regiões específicas do cérebro que fazem representações topograficamente organizadas da fonte e da natureza da informação sensorial que chega. Por sua vez, o organismo atua sobre o meio através de ações musculares de todo o corpo, particularmente dos membros e do aparelho vocal controlados pelas áreas corticais motoras com a assessoria de vários núcleos motores subcorticais. As regiões do organismo (mãos, pés, músculos da laringe, etc.) estão também topograficamente representadas nestas áreas corticais em função da sua importância para a execução de ações motoras apropriadas.

Os neurocientistas acreditam que da mesma forma que descobrimos como diversos neurotransmissores, circuitos e redes neuronais combinam-se para elaborar mecanismos complexos que determinam um comportamento ou uma função mental é possível realizar esforços para descobrir como o cérebro organiza-se durante a formação da mente. Em outras palavras, o conhecimento de nossa mente se dá *pari passu* com o conhecimento do funcionamento de nosso cérebro em suas múltiplas facetas.

Embora ainda estejamos no início da cruzada da busca do conhecimento que nos permita conhecer as bases neurais da consciência tudo faz crer que a neurociência caminha a passos largos nessa dire-

ção. Vale a pena lembrar que no início do século passado a genética parecia tão obscura quanto os mecanismos neurais da mente. Entretanto, após o esclarecimento da estrutura e da função do DNA a biologia molecular avançou significativamente. Atualmente, os mecanismos genéticos envolvidos na transmissão das características biológicas estão bem estabelecidos em razão da descoberta da estrutura molecular e das propriedades funcionais dos genes.

12.1. MODALIDADES DE CONSCIÊNCIA

Na prática médica, a consciência é vista em oposição à inconsciência ou coma e compreende o estado de alerta associado à capacidade de responder adequadamente a certos estímulos externos. A apatia, a amnésia, a afasia e a demência, embora prejudiquem o conteúdo da consciência, não impedem que respostas apropriadas sejam dadas aos estímulos convencionais, de forma que a consciência é ainda considerada preservada nestas condições. No contexto médico é feita ainda uma categorização de estados intermediários entre o coma e a consciência de acordo com o tipo de resposta do indivíduo aos estímulos que lhes são aplicados. A obnubilação consiste em um estado de comportamento confuso, com o estado de alerta reduzido e uma forte tendência para dormir. O estupor é um estado em que a pessoa só responde a estímulos intensos, mas logo perde a consciência quando eles são retirados. O coma representa a ausência de qualquer resposta a todo estímulo.

Em Psicobiologia, uma definição mais abrangente de consciência é adotada. A consciência não implica apenas o estado que permite a resposta a determinados estímulos, mas também a integração de todos os processos mentais. Para a expressão da consciência o indivíduo deve ser capaz de posicionar-se social e politicamente no meio em que vive através do acionamento de seus mecanismos de memória, selecionar as informações relevantes, formular idéias e expressá-las por meio de palavras ou outros símbolos e, sobretudo, ponderar o significado de suas ações. Assim, atenção, memória, pensamento, linguagem e comportamento emocional todos influem na determinação do estado de consciência do indivíduo. Obviamente que embora o conteúdo da consciência de um indivíduo não dependa do seu estado de alerta, a sua expressão pode variar em função de seu nível de atenção que, como vimos no Capítulo IX, pode ir do estágio de vigilância máxima, passar por níveis intermediá-

rios de alerta até o estágio de sono profundo. Estes estados variáveis de reatividade acompanhados das respostas somáticas características são largamente controlados pelos sistemas de alerta ativados a partir do tronco encefálico por estímulos sensoriais ou por informações do meio ambiente. Dadas as suas particularidades, o sono será visto mais detalhadamente no fim deste Capítulo.

Vários pesquisadores envolvidos com o estudo da consciência admitem que diversos estados de consciência podem ser identificados. Estes estados podem combinar-se e originar níveis de consciência mais elaborados. Dos mais elementares aos mais complexos, estes estágios podem ser resultado a) da identificação através dos canais sensoriais (somestésico, visual, auditivo, olfatório etc.) do que está ocorrendo no meio ambiente do indivíduo; b) do reconhecimento das regiões do corpo, através do processamento combinado das informações que chegam pelos canais sensoriais; c) da identificação consciente da necessidade de repor as substâncias consumidas pelo metabolismo corporal (fome, sede) ou de eliminar produtos do metabolismo ou substâncias desnecessárias; d) do reconhecimento pelo indivíduo da necessidade de manter o comportamento sexual; e) da localização temporal e espacial do indivíduo através do cotejamento das informações armazenadas na memória; f) da manifestação através dos sonhos das alterações fisiológicas que ocorrem durante o sono; g) da expressão do pensamento, raciocínio, intencionalidade. Devem ser notados também os estados alterados de consciência como os produzidos por drogas e decorrentes de alucinações vivenciadas por indivíduos alcoólicos, esquizofrênicos e pela senilidade. Obviamente que estas modalidades de consciência dependem do estímulo gerador ou do que está sendo identificado, mas os mesmos processos podem estar subjacentes a muitas delas.

Através de uma análise integrada de todas estas modalidades podemos dizer que as informações que chegam ao nosso cérebro são interpretadas à luz de todos os sinais sensoriais que estão a elas associados, bem como são analisadas com base no contexto emocional e na experiência prévia armazenada na memória. Esta relação estreita da consciência com os diversos processos mentais envolve primariamente mecanismos de atenção, que podem determinar o grau de ativação e expressão da mesma. Os mecanismos atencionais favorecem a aquisição, armazenamento e evocação de uma informação. Estes processos associados a fatores motivacionais e emocionais ativam mecanismos neurais voltados para avaliar e conduzir a formação de percepções e de conceitos. Armazenamos os resultados desta

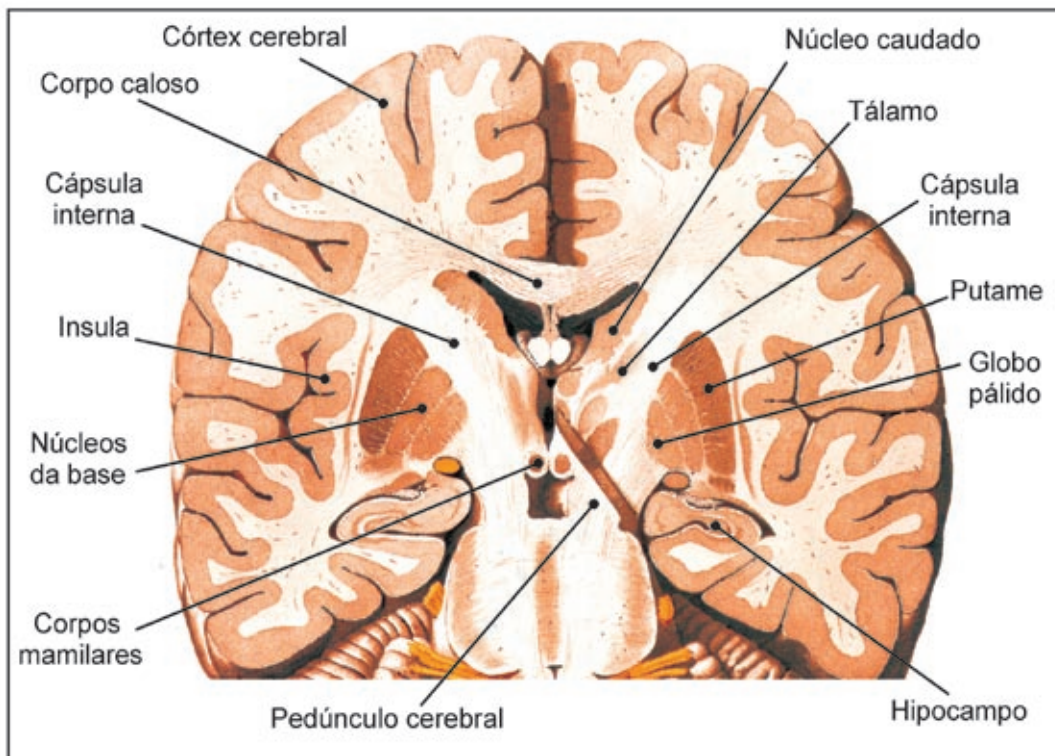


Fig. 12.1 - Visão neuroanatômica de um corte coronal do cérebro. À medida que vão sendo aperfeiçoadas as técnicas utilizadas em neurociências, a abordagem ao funcionamento cerebral nos traz mais informações sobre os mecanismos neurais subjacentes à consciência. A ação organizada e integrada dos inúmeros circuitos cerebrais é a base da consciência no homem.

avaliação na memória e a evocamos por meio de um diálogo contínuo, tanto com o meio externo como com o nosso mundo interior. Esta análise, assim integrada, pode ser o resultado de nossa consciência e, como tal, está subjacente a todas as funções mentais. Os hemisférios cerebrais participam ativamente da elaboração dos componentes específicos da consciência, incluindo atenção, linguagem, memória, pensamento e respostas aprendidas a estímulos sensoriais de forma que o grau de consciência depende da interação destas múltiplas funções mentais (Fig. 12.1).

12.2. ASPECTOS EVOLUTIVOS

Existe, evidentemente, uma diferenciação entre as espécies quanto à expressão dos processos básicos que integram a consciência, conforme já assinalado. Animais com sistema nervoso rudimentar não demonstram tais comportamentos ou os apresentam de forma incipiente, o que nos leva a admitir que a consciência é gerada ao nível de estruturas neurô-

nicas mais elaboradas. A consciência se desenvolveu ao longo do processo filogenético, embora não possamos estabelecer uma linha divisória nítida entre os animais que possuem e os que não possuem consciência. Portanto, em algum momento na escala evolutiva o desenvolvimento da organização do sistema nervoso central originou os estados mentais, ou seja, o surgimento de um tipo particular de organização biológica deu origem aos processos mentais. Este conceito pressupõe que formas gradativas de consciência foram se organizando à medida que formas elementares de atividade neurônica, como por exemplo os reflexos, que foram aparecendo no curso da diferenciação do sistema nervoso não eram suficientes para a adaptação do indivíduo a seu meio.

Todos concordam que os níveis de consciência têm estreita relação com os níveis de organização neural que os animais foram adquirindo na escala evolutiva. Em certa medida, podemos dizer que os animais no curso filogenético adquiriram consciência quando eles manifestaram a capacidade de se relacionar/ou referir-se a outros. Para desempenhar

tal habilidade os organismos necessitam da intermediação de mecanismos gerados no sistema nervoso central. Quanto maior a exigência para a adaptação do indivíduo a seu meio maior é a interação entre as estruturas corticais e subcorticais e mais refinados são os circuitos, mecanismos e processos neurais que lhe dão sustentação biológica. Assim, atributos inerentes à consciência como auto-conhecimento, julgamento e capacidade de integração de várias funções mentais superiores dependem fundamentalmente de substratos neurais que se desenvolveram em estruturas como o córtex cerebral, especialmente o córtex frontal. Em decorrência da expansão dos graus de liberdade que foram sendo acrescentados à nossa programação neural ao longo do processo evolutivo desenvolvemos processos adaptativos

muito mais flexíveis que os de nossos predecessores. Os processos adaptativos serão melhores e mais complexos daqui a milhares de anos na espécie que nos sucederá em razão do desenvolvimento de sua estruturação cerebral, reorganizada de maneira mais eficiente para lidar com os novos tempos.

12.3. LATERALIZAÇÃO HEMISFÉRICA DE FUNÇÃO

Está bem estabelecido atualmente que a ação conjunta dos hemisférios cerebrais é essencial para a expressão plena da consciência. A desconexão dos hemisférios cerebrais prejudica a formação da consciência, como fica demonstrado em pacien-

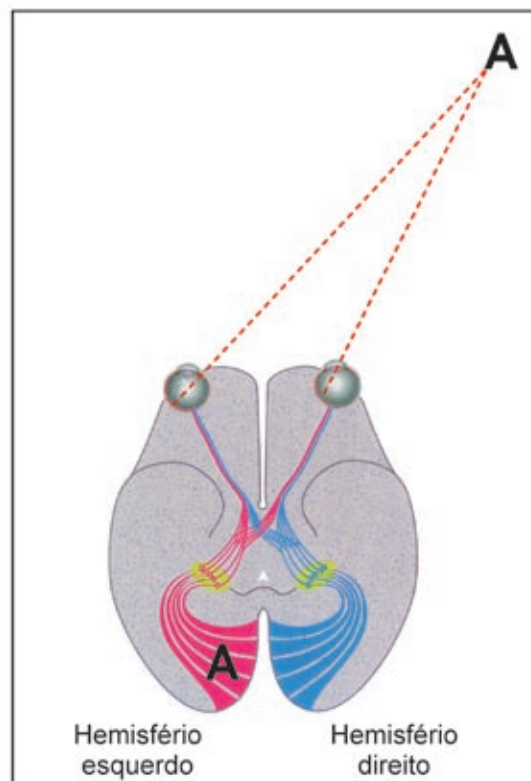


Fig. 12.2 - Lateralização hemisférica de funções. Percurso das informações visuais no hemisfério esquerdo a partir do campo de visão direito. Informações visuais do campo de visão esquerdo são projetadas no hemisfério direito e informações do campo visual direito são projetadas no hemisfério esquerdo. As projeções da retina temporal de cada olho atingem o hemisfério do mesmo lado e as projeções da retina nasal alcançam o córtex visual contralateral, uma vez que suas fibras nervosas cruzam de hemisfério pelo quiasma óptico. Assim, os estímulos apresentados no campo visual esquerdo projetam-se no hemisfério direito, e os estímulos apresentados no campo visual direito projetam-se no córtex visual esquerdo. O hemisfério esquerdo é especializado na linguagem, recebe informações e processa as atividades somatossensoriais do lado direito do corpo. O hemisfério direito é especializado na percepção espacial, recebe informações e processa as atividades somatossensoriais do lado esquerdo do corpo. Se o corpo caloso está intacto como no presente caso, a imagem de um único campo visual pode alcançar secundariamente o hemisfério do mesmo lado (ipsilateral) através das fibras comissurais.

tes com secção do corpo caloso (comissura que conecta os dois hemisférios), uma técnica conhecida como “cérebro dividido” ou “split-brain”. Este procedimento pode ser realizado em animais, mas no homem só é utilizado como último recurso no controle de crises epiléticas severas que ameacem a vida, as quais se propagam para ambos os hemisférios quando eles estão interconectados. Nos pacientes comissurotomizados, apenas os hemisférios cerebrais estão desconectados. Cada hemisfério ainda continua normalmente ligado às estruturas diencefálicas subjacentes, de forma que as funções básicas, viscerais, motivacionais e motoras continuam sendo normalmente controladas e expressas. Da mesma forma, o mesencéfalo com suas conexões com as estruturas superiores, continua ainda coordenando normalmente as funções sono-vigília, funções motoras e autonômicas. Em uma aná-

lise superficial, estas pessoas parecem normais. Parentes e amigos reconhecem que os pacientes não apresentam prejuízos significativos na linguagem e memória.

Uma contribuição importante à compreensão das bases neurobiológicas da consciência foi dada por R. W. Sperry e colaboradores, a partir de inúmeras análises sistemáticas do comportamento de pacientes que sofreram secção do corpo caloso. Com base nestes estudos, que descreveremos adiante, estes autores concluíram que funcionalmente os hemisférios cerebrais não são imagens especulares um do outro e que, na realidade, existem duas mentes (esquerda e direita) em um só cérebro, cada qual com suas especificidades.

A fim de determinar que tipo de especialização funcional cada hemisfério possui, Sperry delineou um teste que permitia avaliar as informações visuais

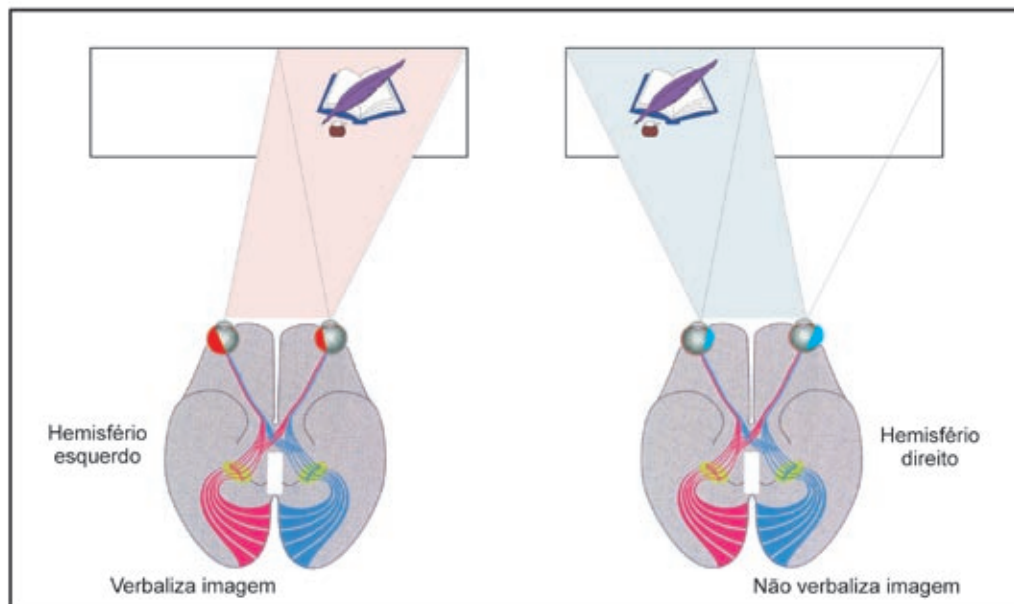


Fig. 12.3 - A experiência de Sperry em paciente com o cérebro dividido (*split-brain*). A comissurotomia está representada pela área branca entre os hemisférios. O indivíduo pode identificar os estímulos de forma verbal e/ou tátil através da palpação dos objetos colocados atrás da tela. A apresentação de objetos no campo visual esquerdo ou para palpação com a mão esquerda confina a representação dos mesmos no hemisfério direito, que não possui os mecanismos neurais para expressão verbal e, como consequência, o paciente não consegue nomeá-los. Por outro lado, os indivíduos com secção do corpo caloso comportam-se como normais para imagens projetadas no seu hemisfério esquerdo. As vias que levam as informações táteis para o cérebro cruzam para o lado oposto no tronco encefálico, ou seja, o hemisfério esquerdo recebe informações do lado direito do corpo e o hemisfério direito recebe as informações táteis provenientes do lado esquerdo do corpo. Se o corpo caloso está intacto, a sensação tátil aplicada ao lado esquerdo do corpo pode alcançar secundariamente o hemisfério do mesmo lado através das fibras comissurais. Se o corpo caloso está seccionado, a apresentação de objetos para palpação com a mão esquerda confina a representação dos mesmos no hemisfério direito, que não possui os mecanismos neurais para expressão verbal e, como consequência, o paciente não consegue nomeá-los. Entretanto, são capazes de reconhecê-los pelo tato quando vêem a sua imagem na tela indicando, assim, um conhecimento da situação (consciência introspectiva) que eles não conseguem expressar pela comunicação oral.

e táteis que alcançavam somente um lado do cérebro. Para entender a estruturação de sua pesquisa devemos lembrar que a informação visual proveniente de cada olho alcança ambos os hemisférios, dado que algumas fibras nervosas provenientes da retina nasal (que recebe os estímulos da metade temporal do campo visual) cruzam para o lado oposto pelo quiasma óptico enquanto que os estímulos provenientes do campo visual nasal (que chegam na retina temporal) não cruzam para o lado oposto. Por outro lado, o estímulo apresentado a um único campo de visão só atinge um único hemisfério, isto é, os estímulos apresentados no campo de visão direito projetam-se no córtex visual esquerdo, e os estímulos apresentados no campo visual esquerdo projetam-se no córtex visual direito (Fig. 12.2). Além disso, sabemos que as vias que levam as

informações táteis para o cérebro cruzam para o lado oposto, ao nível do tronco cerebral, ou seja, o hemisfério esquerdo recebe informações do lado direito do corpo e o hemisfério direito as recebe do lado esquerdo. Nos experimentos de Sperry, os estímulos eram apresentados ou no campo de visão direito ou no campo de visão esquerdo, de forma que os sinais eram recebidos exclusivamente pelo hemisfério esquerdo ou direito, respectivamente. No seu delineamento experimental, Sperry tomou alguns cuidados gerais para não contaminar os seus dados com eventuais situações condicionadas. Assim, era pedido aos pacientes que olhassem fixamente para um ponto no centro da tela, e a apresentação dos estímulos era feita em forma de flash a um hemisfério visual. Como controle adicional do que estava ocorrendo em cada lado do cérebro, Sperry

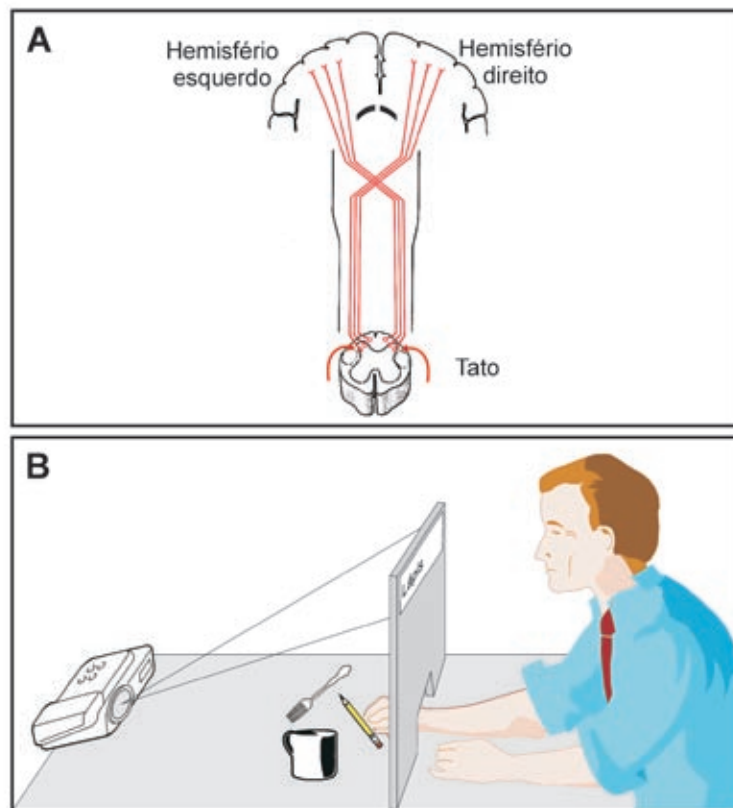


Fig. 12.4 - As imagens dos objetos são projetadas em painéis translúcidos no campo visual direito ou esquerdo de um indivíduo com secção do corpo caloso. A apresentação de objetos no campo visual esquerdo confina a representação dos mesmos no hemisfério direito, que não possui os mecanismos neurais para expressão verbal e, como consequência, o paciente não consegue nomeá-los. A secção do corpo caloso restringe a imagem de um único campo visual no hemisfério contralateral. O indivíduo somente pode nomear a imagem que é projetada no hemisfério esquerdo.

pedia aos pacientes que utilizassem a mão direita ou a mão esquerda para reconhecer pelo tato ou escrever os nomes dos objetos que eram projetados em cada campo de visão. Vale lembrar que as informações táteis de cada lado do corpo continuam a ser enviadas e recebidas no hemisfério cerebral do lado oposto no paciente comissurotomizado. Cumpre salientar que as mãos atuavam independentemente da visão através da movimentação sem controle visual por baixo da tela, enquanto procuravam os objetos para reconhecimento pelo tato. Além disso, também era solicitado aos pacientes que escrevessem os nomes dos objetos colocados diretamente na sua mão direita ou esquerda, ativando as áreas de processamento de informações táteis no hemisfério esquerdo ou direito, respectivamente. Os principais resultados obtidos neste estudo podem ser assim sumarizados:

1. Se os objetos eram projetados na metade esquerda do campo de visão, o paciente cujo cérebro foi dividido não conseguia nomeá-los. Era capaz de selecionar o objeto pela palpação quando solicitado. Uma vez realizada a tarefa, era incapaz de relatar aspectos específicos do objeto, dado que a atividade foi desenvolvida pelo hemisfério direito (Fig. 12.3). O mesmo acontecia quando o objeto era colocado na sua mão esquerda. Da mesma forma, se eram projetadas palavras, ao invés de objetos, na metade esquerda do campo de visão, o paciente não podia lê-las em voz alta, embora pudesse selecionar os objetos correspondentes pelo tato (Fig. 12.4). Nessa situação experimental, o paciente era capaz de executar determinadas tarefas, mas não podia expressá-las verbalmente ou por escrito. Em resumo, os pacientes comportavam-se como se os atos praticados com o auxílio de seu hemisfério direito não houvessem acontecido.

2. Se os objetos eram projetados na metade direita do campo de visão, o paciente com o cérebro dividido podia nomeá-los (por exemplo, uma maçã, um lápis, um garfo ou uma chave) e com a mão direita poderia selecionar estes objetos entre vários. Da mesma forma, se neste mesmo campo direito eram projetadas palavras, os pacientes poderiam lê-las em voz alta, escrevê-las e novamente reconhecer pelo tato o objeto correspondente. Se um objeto era colocado na mão direita do paciente, os resultados obtidos eram análogos. O paciente reconhecia o objeto, falava e escrevia o seu nome. Como as atividades de reconhecimento eram realizadas pelo hemisfério esquerdo, os pacientes comportavam-se como uma pessoa normal o faria nessas situações.

Três importantes conclusões se depreendem a partir destes resultados:

— O hemisfério esquerdo não se distingue do cérebro intacto no que se refere às comunicações verbais e à consciência introspectiva. Em conjunto com as respectivas estruturas subcorticais, o hemisfério esquerdo deve ser considerado, também no cérebro normal, como o substrato neural dominante e decisivo para a consciência específica do ser humano e para a linguagem a ela associada;

— O hemisfério direito também possui um sistema particular de linguagem, mas que não pode expressar-se através da fala. De fato, como vimos no Capítulo XI, o aspecto emocional da linguagem é função do hemisfério direito. Os processos integrativos sensoriais e motores por ele realizados não são percebidos pelo paciente. Separado do hemisfério esquerdo, o hemisfério direito tem uma vida própria que só é percebida indiretamente pelo paciente através dos canais sensoriais do hemisfério esquerdo;

— O cérebro direito possui memória, conhecimento visual e tátil, bem como capacidade de abstração. As suas atividades só atingem a consciência depois que são transmitidas para o hemisfério esquerdo através do corpo caloso. Em alguns aspectos, ele é superior ao hemisfério esquerdo, por exemplo quanto à compreensão musical e a capacidade de concepção espacial. De fato, figuras desenhadas por pacientes destros e portadores de secção do corpo caloso são mais compreensíveis e coordenadas quando desenhadas com a mão esquerda que com a mão direita. Por exemplo, o paciente fracassa na tentativa de ajustar uma forma geométrica simples a um conjunto de blocos coloridos quando usa a mão direita, mas esta tarefa é realizada adequadamente pela mão esquerda, que é comandada pelo hemisfério direito.

Os pacientes com o cérebro dividido mostram uma incrível capacidade em adaptar-se às suas dificuldades, como demonstrado por M. S. Gazzaniga. Este pesquisador descreve um experimento em que estes pacientes demonstram uma maneira inteligente de contornar o problema da desconexão anatômica de seus hemisférios através de formas alternativas de comunicação. O experimentador apresentava ao acaso um flash de luz verde ou vermelha no campo visual esquerdo, portanto no hemisfério direito, e pedia ao paciente para identificar a sua cor. Para obter escores mais elevados de acertos, o paciente primeiro deixava que o hemisfério esquerdo respondesse de forma tentativa, dizendo por exemplo “verde”. Se a resposta era incorreta, o hemisfério direito sinalizava com um aceno da

cabeça, o que permita ao hemisfério esquerdo fazer a correção para o “vermelho”.

As pesquisas com split-brain sugerem que existem duas esferas independentes de consciência no cérebro, que se comunicam e agem de forma integrada. Quando a comunicação entre os hemisférios está prejudicada, o indivíduo pode viver com dois cérebros, cada qual com seus pensamentos, objetivos e reação ao ambiente. O hemisfério esquerdo é mais analítico, verbal, lógico e digital (usa números), enquanto o hemisfério direito usa uma abordagem mais sintética, intuitiva, e enfatiza as características espaciais do meio, bem como percebe configurações e estruturas globais (holístico).

As experiências de R.W. Sperry representaram um grande avanço para nossa compreensão dos

processos neurais envolvidos na consciência e linguagem, mas devemos ter em mente que nem todas as vias sensoriais, visuais, táteis ou dolorosas são cruzadas. Um pequeno contingente de fibras nestas vias segue um percurso ipsilateral. No caso da estimulação visual existe uma projeção ipsilateral da retina para o colículo superior, depois para o núcleo pulvinar no tálamo e, então, a sensação é percebida no córtex occipital. Isto explica o rubor demonstrado por um paciente comissurotomizado que, quando submetido aos testes anteriormente descritos, era apresentado a um nu feminino no campo visual esquerdo. Quando perguntado sobre a razão do enrubescimento, ele dizia que sentia-se envergonhado, mas não sabia dar qualquer explicação para o fato. Da mesma forma, se um estímulo doloroso é

Tabela 12.1. - Características dos Estágios do Sono

Estágio	EEG	% do TTS	Atividade do globo ocular	Atividade muscular	Observações
0 ACORDADO Olhos abertos Olhos fechados	Beta Alfa	2	Normal	Normal	Indivíduos com insônia têm fases 0 e 1 mais longas que pessoas normais
1 SONOLÊNCIA	Alfa Beta Teta	5	Movimentos rotatórios	Relaxamento	
2 SONO LEVE	Teta Fusos Complexos K	50	Normal	Relaxamento	Facilmente despertados. Estímulos sensoriais evocam complexos K
3 SONO PROFUNDO DE TRANSIÇÃO	Teta Fusos Complexos K Delta	8	Normal	Relaxamento	Difíceis de serem acordados. Os complexos K são difíceis de evocar como nas fases 4 e 5
4 SONO CEREBRAL	Delta	10	Normal	Relaxamento	Pesadelos e sonambulismo
5 SONO REM	Beta	25	Atividade periódica, alta frequência, irregular e rápida	Movimentos espasmódicos, periódicos e incoordenados das extremidades	Estágio de sonhos relembráveis, 75% dos sonhos ocorrem nesta fase. Ereção peniana e aumento da atividade simpática podem ocorrer neste estágio

TTS = Tempo total de sono

aplicado na mão esquerda sem que o paciente veja, ele relata que sente dor em algum local do corpo, mas não consegue precisar onde. Desta forma, acredita-se que, nestes casos, informações difusas são passadas ao hemisfério dominante por estas vias ipsilaterais resultando em uma experiência consciente, vaga e mal definida.

12.4. SONO E SONHOS

Outro estado da consciência normal, além do estado desperto, de reconhecida importância biológica é o sono. Embora não seja objeto de estudo da psicobiologia, devem ser aqui mencionados os chamados estados alterados da consciência, que compreendem a hipnose, o êxtase religioso e os estados induzidos por drogas, particularmente as alucinogênicas (LSD, mescalina etc.), também conhecidas como drogas expansoras da consciência.

Todas as evidências neurofisiológicas indicam que o sono não se constitui apenas uma espécie de repouso cerebral. A noção de que o sono ocorre como resultado da supressão da atividade em sistemas que promovem o alerta está hoje em dia ultrapassada. Pelo contrário, a atividade elétrica do cérebro durante o sono é de complexidade semilar à que se observa durante o estado de vigília. É, portanto, um estado ativamente induzido e caracterizado por atividade cerebral com alto grau de organização. A partir do conhecimento acumulado sobre o sono desde os experimentos pioneiros de Bremer em 1937 hoje sabemos que não podemos compreender o comportamento, os processos adaptativos e a biologia dos animais, incluindo obviamente o homem, sem nos aprofundarmos no entendimento da psicobiologia do sono e sonhos.

Como já comentado no Capítulo IX o sono ocorre em fases definidas que se caracterizam por apresentar distintos padrões eletroencefalográficos gerados por ativação de regiões específicas do

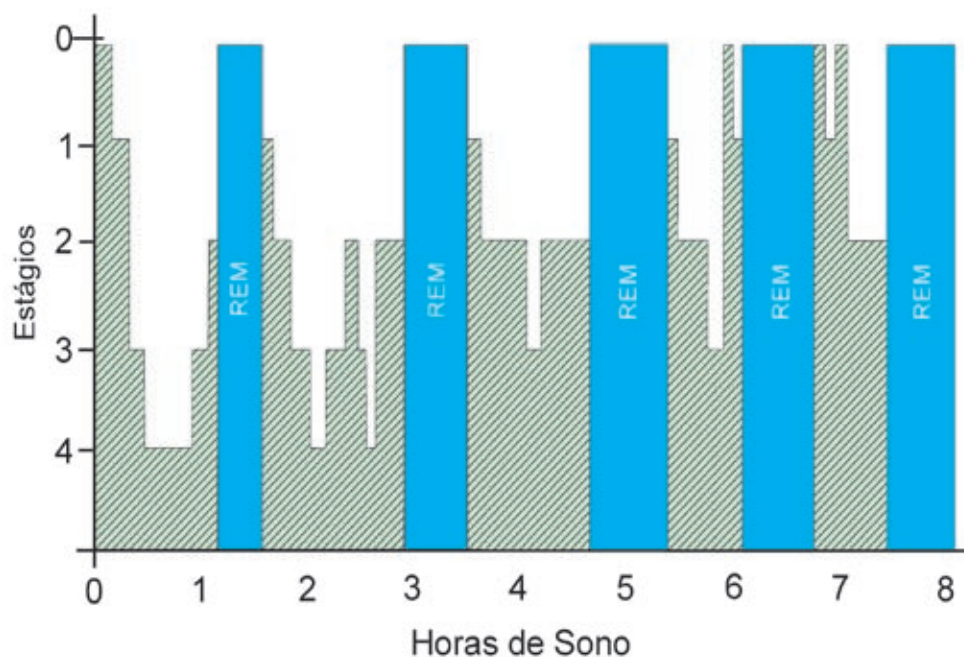


Fig. 12.5 - Diagrama com os ciclos de sono. A alternância entre o sono não-REM e REM constitui o ciclo básico de sono. O tempo gasto em sono REM está representado pelas barras azuis verticais e o tempo gasto em sono não-REM está indicado em hachurado. A periodicidade média de um ciclo é de 90 minutos. O primeiro ciclo de sono é definido como sendo o período entre o início do sono e o primeiro sono REM. O sono não-REM é o primeiro a ocorrer no início da noite. Ciclos mais tardios na noite tendem a ser mais curtos. Por isso, os estágios 3 e 4 estão completamente ausentes no último ciclo de sono. Próximo do despertar, breves períodos de alerta podem interromper o sono.

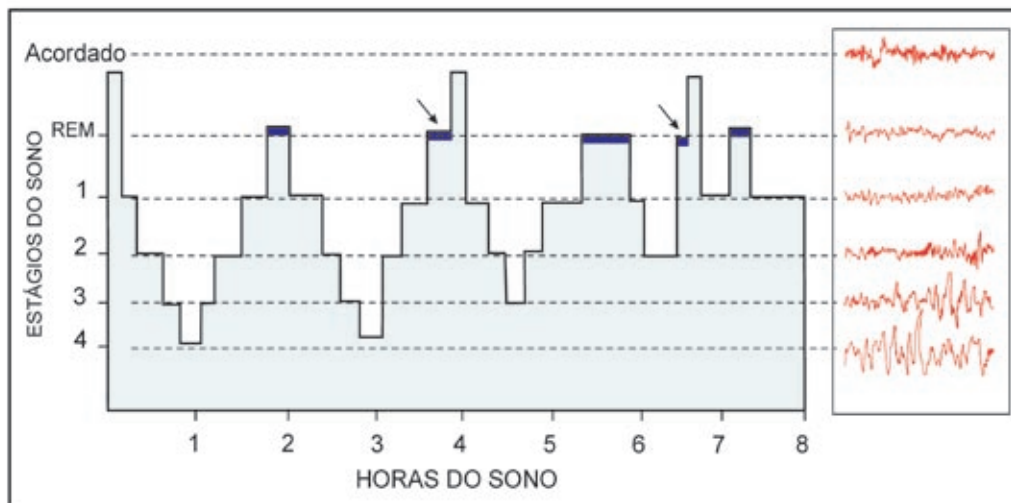


Fig. 12.6 - Sono noturno típico, dividido em ciclos, em um adulto jovem. Estão representados os sonos REM e não-REM (com seus quatro estágios) durante uma noite de sono. O sono REM está representado pelas barras escuras horizontais. O tempo gasto na fase 2 aumenta progressivamente durante a noite até tornar-se a fase preponderante do sono não-REM. Notar que o sono foi interrompido, por duas vezes (setas) quando o indivíduo estava na fase REM do sono, o que permitiu o relato dos sonhos que ocorriam no período. À medida que o indivíduo torna-se sonolento, as ondas alfa e beta vão gradualmente cedendo espaço para outras ondas de baixa frequência e alta amplitude conhecidas como ondas teta (quatro a sete por segundo). No sono profundo, estágio 4, predominam as ondas delta (0,5 a 2 ciclos por segundo). À direita estão representadas as principais ondas eletroencefalográficas características de cada estágio do sono.

cérebro. À medida que as fases se sucedem, o sono torna-se cada vez mais profundo, o indivíduo torna-se cada vez menos reativo aos estímulos sensoriais e, conseqüentemente, seu limiar de despertar aumenta progressivamente.

Cada fase do sono é a expressão de uma configuração particular de mecanismos fisiológicos e reflete um estado de funcionamento cerebral característico. Já vimos no Capítulo IX que a fase de vigília é caracterizada por padrões eletroencefalográficos de ondas alfa ou beta. À medida que o indivíduo torna-se sonolento, as ondas alfa e beta vão gradualmente cedendo espaço para outras ondas de baixa amplitude conhecidas como ondas teta (quatro a sete por segundo) (Fig. 12.6). No sono leve, as ondas teta predominam e há o aparecimento dos chamados fusos do sono (feixes de atividade elétrica sincronizada de 12 a 15 Hz) e complexos K no EEG.

O sono profundo, também chamado de sono de ondas lentas ou SWS (*Slow Wave Sleep*), é subdividido em sono profundo de transição e sono cerebral (Tabela 12.1). No primeiro, ocorre o aparecimento de ondas delta (0,5 a três ciclos/segundo), que se adicionam ao padrão eletroencefalográfico do sono leve. No sono cerebral, as ondas delta predominam e há o desaparecimento das ondas teta, fusos do

sono e complexos K. Os correlatos somáticos do SWS incluem diminuição da atividade simpática periférica evidenciada por uma leve redução da pressão arterial, frequência cardíaca, respiração e temperatura corporal.

Uma outra fase importante do sono é o sono REM (*Rapid Eye Movements*), no qual predominam os movimentos oculares rápidos. O limiar de despertar durante o sono REM é tão elevado quanto o do sono profundo. No entanto, o EEG caracteriza-se por ondas tipo beta que são próprias dos estágios iniciais do sono. Em vista disto, o sono REM é também denominado sono paradoxal ou dessincronizado. Durante este estágio, a atividade autonômica periférica está aumentada, com flutuações na pressão arterial, na frequência cardíaca, na respiração e sudorese em algumas pessoas. O sono REM mostra alta correlação fisiológica com os sonhos. As experiências mentais são freqüentemente vívidas e perceptuais, envolvendo um sentido de participação ativa, ao contrário dos sonhos que ocorrem durante o SWS, que tendem a ser mais conceituais, corriqueiros e com participação passiva do indivíduo. Dados obtidos em laboratório mostrando aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da frequência de descargas da maioria dos neurônios cerebrais

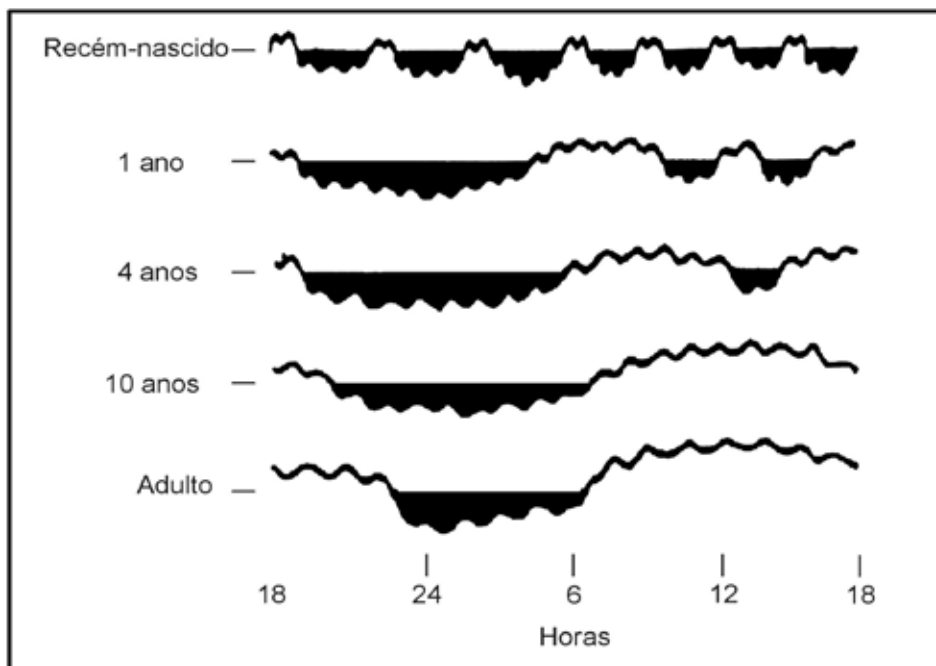


Fig.12.7 - Frequência diária do sono em função da idade: Sono multifásico do recém-nato dá lugar a um tipo de sono bifásico na idade pré-escolar e a um sono monofásico na adolescência e idade adulta. Durante a velhice os períodos de sono durante o dia tornam-se mais frequentes novamente.

durante o sono REM, dão suporte adicional à idéia de uma maior atividade cerebral durante esta fase do sono. O sono REM é caracterizado por eventos fásicos e tônicos. Os movimentos oculares rápidos e “switches” musculares são fásicos, intermitentes. O EEG dessincronizado e a inibição do músculo estriado são eventos tônicos, persistentes. A distinção entre eventos tônicos e fásicos é de grande importância para caracterizar as modificações fisiológicas que acompanham o sono.

A progressão do sono da fase de vigília até o sono REM constitui um ciclo. A Tabela 12.1 indica as principais características do sono durante um ciclo. Normalmente, o tempo total de sono (TTS) de um indivíduo em uma noite é constituído pela ocorrência de quatro a cinco ciclos (Fig. 12.5). Tem sido demonstrado que, em cada ciclo, os sonhos ocorrem durante o sono REM (Fig. 12.6).

Ao lado do sexo, doenças físicas e mentais, a idade talvez seja um dos principais fatores na determinação das características do sono. Por exemplo, a quantidade de sono noturno observado na maioria dos indivíduos adultos é de 7 a 8 horas por dia. Os

recém-nascidos dormem cerca de 16 horas distribuídas ao longo das 24 horas do dia (Fig 12.7). Esta alta demanda por sono reflete a necessidade de restituição do gasto de energia resultante do crescimento. Por volta do quarto mês de idade, a quantidade total de sono cai para cerca de 14 horas com um padrão de distribuição mais caracteristicamente diurno. Este padrão permanece relativamente constante até o primeiro ano de vida. Entre três e cinco anos de idade ocorre um declínio gradual nesta quantidade para cerca de 10 a 12 horas de sono. A partir dos 10 anos de idade, incluindo a adolescência, o tempo de sono começa a cair até atingir o padrão do adulto. Neste período aumenta a tendência a apresentar sonolência durante as atividades diurnas.

Além de ser mais fragmentado por períodos de alerta, a quantidade de sono noturno diminui na velhice para cerca de 5 a 6 horas por dia. Somente a progressão das pesquisas sobre as reais funções do sono poderá dizer se esta redução é devida a uma menor necessidade de sono ou a perturbações nos mecanismos regulatórios do sono.

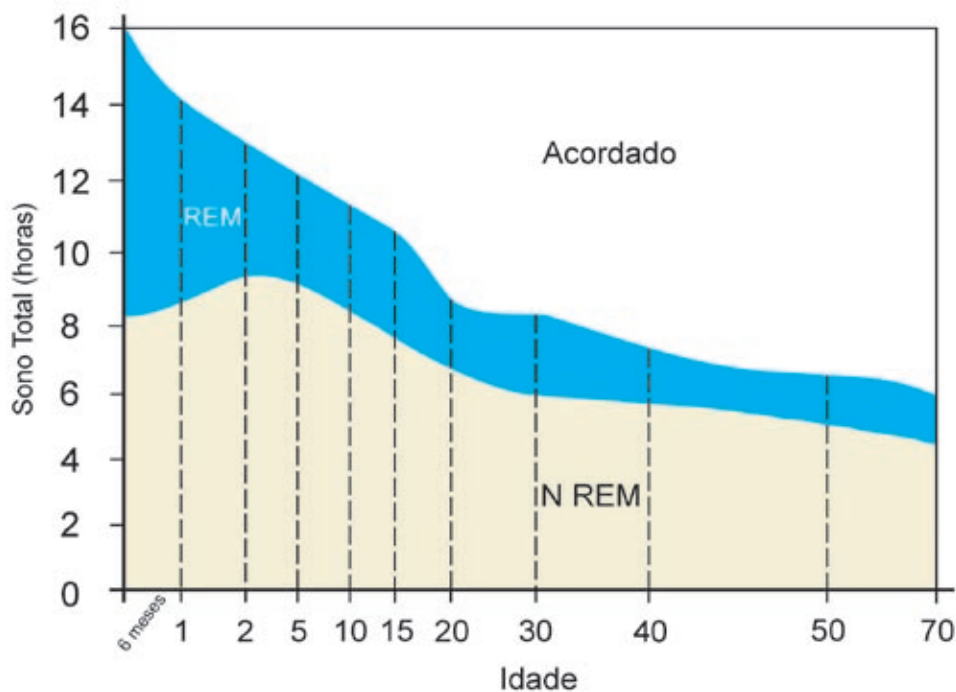


Fig. 12.8 - Variação ontogenética na quantidade de sono total e porcentagem de sono REM. A quantidade de sono REM definida como a proporção do tempo total de sono pode ser superior a 50% no recém-nascido. Esta quantidade declina progressivamente durante o primeiro ano de vida e alcança cerca de 20 a 25% do sono total por volta dos dois anos de idade e assim permanece até a idade adulta. Ocorre uma queda pronunciada de cerca de 8 horas diárias no recém-nascido para cerca de uma hora na idade adulta. As alterações na duração do sono não-REM (NREM) são também importantes, mas menos pronunciadas; no período indicado sua duração cai de cerca de 8 para cinco horas.

Os sonhos constituem uma outra forma especial de consciência. Segundo F. Crick e G. Mitchison, o sono é necessário para apagar as informações erradas que são armazenadas no cérebro durante o período em que o indivíduo está acordado, e os sonhos são o reflexo deste processo. Isto poderia explicar por que as crianças, cujo ritmo de aprendizagem é intenso, apresentam mais sono REM do que os adultos (Fig. 12.8). As crianças necessitariam, segundo esta hipótese, esquecer as diversas associações erradas ou sem sentido que se formam quando estão acordadas e aprendendo acerca do seu meio, favorecendo, dessa forma, o armazenamento das associações ou informações aprendidas que são verdadeiramente importantes.

A importância do sono REM para o desenvolvimento da criança e, eventualmente de sua consciência, revela-se no fato de que o sono REM predomina sobre os outros estágios do sono nas fases iniciais da vida do indivíduo. A quantidade de sono REM defi-

nida como a proporção do tempo total de sono pode exceder 50% no recém-nascido e declina progressivamente durante o primeiro ano de vida e alcança cerca de 20 a 25% do sono total por volta dos dois anos de idade e assim permanece até a idade adulta. Acredita-se que a razão para esta alta proporção de sono REM nos recém-nascidos se deva à importância do sono REM para os mecanismos de programação e do desenvolvimento neuronal, particularmente a maturação do córtex cerebral e do sistema oculomotor.

É possível que o substrato neurônico do sono REM esteja localizado no hemisfério direito. Pacientes com o cérebro dividido, não mais relatam ter sonhado, embora o EEG mostre claramente a ocorrência da fase REM no hemisfério direito e a sua ausência no hemisfério esquerdo. Isto é interpretado como sendo devido à incapacidade do hemisfério direito, nesses casos, em expressar suas experiências oníricas através dos canais de comuni-

cação do hemisfério esquerdo, como o faz normalmente em indivíduos com o corpo caloso intacto.

Além das medidas EEGráficas características do sono, um outro padrão típico de atividade eletrofisiológica são as ondas PGO (pontino-pedúnculo occipital) que prenunciam o início do sono REM. Elas aparecem quando o EEG ainda mostra padrões característicos do sono não-REM. São assim chamadas por aparecerem nas regiões cerebrais onde elas são mais facilmente registradas. Ao lado disso, as ondas PGO indicam a importância das estruturas do tronco encefálico na determinação do padrão característico do sono.

Várias evidências indicam que há uma ação integrada de neurotransmissores, particularmente de serotonina e noradrenalina, na regulação das várias fases do sono. Uma das idéias mais aceitas a este respeito foi proposta pelo professor Michael Jouvet de Lyon, na França. Jouvet observou que a destruição de 80% a 90% dos núcleos da rafe (principal fonte de inervação serotoninérgica do SNC) promovia uma marcada insônia em gatos. Lembrem-se que resultados parecidos foram relatados no Capítulo IX em experimentos com lesão da região mediana da porção caudal do tronco encefálico de gatos. Resultados similares foram obtidos usando-se o PCPA — para-clorofenilalanina (um inibidor da síntese de serotonina) e neurotoxinas específicas para neurônios serotoninérgicos (como a 5,6 diidroxitriptamina). Após alguns dias, o sono retornava gradualmente com a progressiva recuperação da função serotoninérgica. Estes resultados indicavam que a insônia está associada com a depleção de serotonina no cérebro dos animais e que mecanismos serotoninérgicos da rafe são responsáveis pela indução do sono de ondas lentas.

Além dos núcleos da rafe, uma outra estrutura da formação reticular de considerável importância na regulação do sono é o *locus coeruleus*. Esta estrutura é constituída por um agrupamento de algumas centenas de células nervosas que enviam projeções difusas ascendentes, principalmente para o córtex cerebral e sistema límbico, e descendentes para a medula espinal. A estimulação elétrica do *locus coeruleus* produz um aumento acentuado do alerta eletroencefalográfico com manifestações de sinais comportamentais característicos de medo e ansiedade, enquanto que a sua destruição bilateral em animais provoca um estado de sono com supressão da fase REM concomitante à depleção de noradrenalina nas estruturas por ele inervadas. Com base nestes resultados, acredita-se que, ao contrário dos mecanismos serotoninérgicos, a neurotransmissão noradrenérgica tende a atuar no sentido de promover o alerta, inibir o sono de ondas lentas e manter o

sono REM. Cumpre salientar que pacientes esquizofrênicos ou com psicose maníaco-depressiva (PMD) apresentam sérias perturbações no sono REM, destacando-se o aumento de seu tempo de duração, que podem estar relacionadas às alterações na função noradrenérgica no SNC.

12.5. SUBSTRATO NEURAL

A busca de uma relação entre estrutura e função talvez seja um dos aspectos mais pesquisados em neurobiologia. A consciência envolve a atividade de várias estruturas cerebrais. Como já discutido, o córtex cerebral está primariamente associado aos processos de consciência na medida que uma correspondência existe entre o desenvolvimento das funções mentais e a evolução do cérebro na escala evolutiva. Dentre as estruturas corticais o córtex frontal tem sido particularmente associado pelos neurologistas à organização da atividade mental consciente. O aumento do fluxo sanguíneo e da atividade metabólica no córtex frontal são evidentes quando o indivíduo executa uma atividade mental consciente, como o demonstram os relatos com o uso da técnica de imagens cerebrais. Além disso, a incapacidade de concentração de pacientes com lesões do córtex frontal é bem conhecida dos neurologistas e psiquiatras. Dadas as extensas conexões do córtex com outras regiões cerebrais acredita-se que a consciência resulta da atividade integrada de estruturas corticais e subcorticais. Demonstração disso está em que a Doença de Alzheimer, geralmente associada à atrofia cortical cursa também com lesões no estriado e tálamo. Distúrbios da consciência estão também presentes em algumas doenças relacionadas aos núcleos da base, como a Coreia de Huntington e a doença de Wilson. Quanto ao tálamo, Hughlings Jackson atribuíu a perda da consciência na epilepsia primária a descargas no hipotético “sistema centroencefálico”, do qual o tálamo é peça importante junto com a formação reticular. No tálamo, destaque deve ser dado aos núcleos intralaminares que funcionam como relês sensoriais entre a formação reticular e o córtex cerebral. Nas alucinações pedunculares a lesão primária está localizada no mesencéfalo. Além disso, não parecem existir diferenças fundamentais entre as demências corticais e subcorticais de forma que no campo da patologia, lesões corticais e subcorticais parecem ser igualmente relevantes para o processo da consciência. Em subprimatas, como o rato, o alerta intenso (“readiness”), é caracterizado pela ocorrência de ondas teta, com frequência em torno de 7 Hz, que

têm sido associadas a processos cognitivos. Este padrão eletroencefalográfico é evidente em todas as regiões do hipocampo, no circuito de Papez, e no complexo nuclear talâmico posterior e áreas neo e paleocorticais. No homem, como já descrito, ocorre uma dessincronização cortical durante estados de alerta acentuados, que surgem por exemplo durante a execução de cálculos matemáticos. Em animais submamíferos, que não possuem o córtex

cerebral, o mesencéfalo e o tálamo são provavelmente as principais estruturas supostamente geradoras de consciência. Em vista da associação entre processos afetivos e cognitivos, estruturas que se situam na interface da emocionalidade com a cognição tais como o hipocampo, a amígdala e a ínsula vêm também despertando interesse nos estudiosos das bases neurais da consciência.

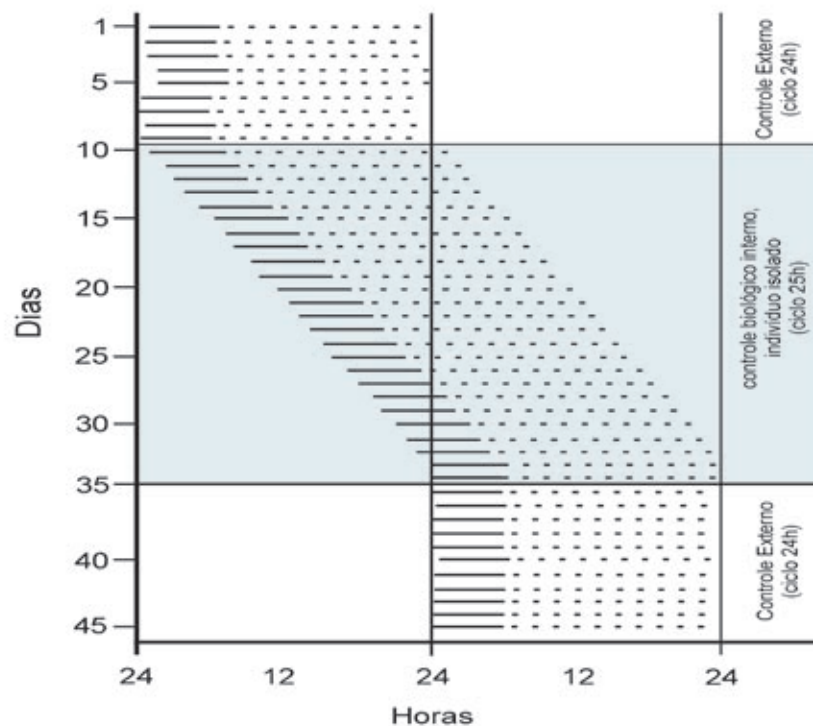


Fig. 12.9 - Influência do ciclo claro-escuro sobre o ritmo biológico endógeno. A atividade de um homem foi monitorada durante 45 dias. As linhas sólidas indicam o sono, as linhas pontilhadas o período de vigília. Os nove períodos na parte superior da figura mostram o ciclo sono-vigília durante nove dias consecutivos em um ambiente onde a luz do dia e a noite ocorriam normalmente com suas alternâncias características de quente/frio e silêncio/barulho. Em função da rotação da terra estes fatores alternam-se ritmicamente em nosso meio e “determinam” a nossa oscilação circadiana endógena com uma periodicidade de exatamente 24 horas. Isto explica por que dormimos e acordamos aproximadamente nos mesmos horários a cada dia. A seção intermediária do gráfico ilustra o que ocorre quando o indivíduo é colocado isolado de todas as influências de seu meio natural, sem a periodicidade dia/noite, desprovido de relógio e com a temperatura, níveis de ruído etc., mantidos constantes. O indivíduo controlava a luz, preparava sua própria comida, etc. Nesta situação, a oscilação circadiana endógena (zeitgeber endógeno) nas funções corporais prevalece. Como pode ser observado, esta oscilação não é mais de exatamente 24 horas. Em outras palavras, o ritmo circadiano oscila na sua própria periodicidade natural e não é mais determinado pelas 24 horas do dia. O ciclo sono-vigília inato do organismo mostra uma periodicidade de aproximadamente 25 horas. Portanto, o sono do indivíduo neste estudo começa uma hora mais tarde a cada dia de isolamento de forma que após 24 dias nesta condição ele volta a dormir à meia-noite novamente.

12.6. CRONOBIOLOGIA

Praticamente todos os seres vivos apresentam variações rítmicas do estado fisiológico de seus órgãos. A cronobiologia é o estudo dos ritmos biológicos. Ela estuda objetivamente os mecanismos das oscilações periódicas dos sistemas biológicos. Existem ritmos na secreção das glândulas endócrinas, na síntese de neurotransmissores, número de receptores, níveis e atividades enzimáticas, atividade elétrica cerebral, peso dos órgãos do corpo, duração dos ciclos celulares e componentes ultra-estruturais das organelas celulares. É conhecida a variação diária da temperatura corporal, com um mínimo pela manhã e um pico à noite, apresentando uma variação em torno de 1-1,5°C e a variação da

secreção hormonal de ACTH, que promove um aumento maior de níveis plasmáticos de glicocorticóides por volta das 8 horas da manhã e diminui progressivamente até por volta das 4 horas da madrugada, quando começa a subir novamente.

Estes ritmos podem apresentar ciclos com durações diferentes — menos do que um dia (infradiano), aproximadamente 24 horas (circadiano), mais do que um dia (ultradiano), aproximadamente uma semana (circasseptano), cerca de um mês (circamensal) e cerca de um ano (circa-anual). A origem do termo circadiano vem de *circa* = aproximadamente e *dies* = dia. A periodicidade circadiana da maioria de nossas funções orgânicas é hereditária e deve ser considerada como uma adaptação filogenética à estrutura temporal de nosso meio ambiente.

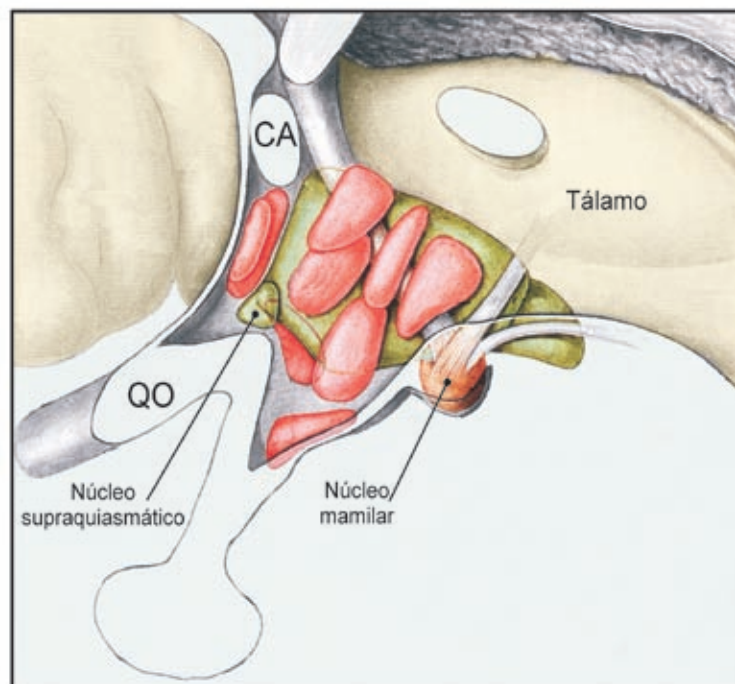


Fig. 12.10 - O núcleo supraquiasmático do hipotálamo desempenha um papel importante na determinação dos ritmos biológicos do organismo. CA = comissura anterior. QO = quiasma óptico.

Existem múltiplos ritmos biológicos em um organismo vivo. No ser humano eles incluem o ciclo de sono-vigília, níveis hormonais, temperatura corporal e ciclo menstrual, para citar os mais conhecidos. Quando todos estes ciclos estão sincronizados uns com os outros, diz-se que os ritmos biológicos estão em fase. A sincronização dos ritmos biológicos é feita pelos chamados osciladores ou *zeitgebers*. Os principais osciladores exógenos incluem o ciclo claro-escuro, horários padronizados de refeições e a jornada de trabalho. Em estados alterados ou pato-

lógicos, por outro lado, um ou mais ritmos podem estar fora de fase. Um ritmo do organismo pode ter um avanço anormal de fase, no qual começa antes do momento que normalmente deveria iniciar (viagens de oeste para leste com mudanças de fuso horário, por exemplo) ou um atraso de fase, no qual começa depois do momento que normalmente deveria ter iniciado (viagens de leste para oeste).

A presença consistente da ritmicidade diurna entre as espécies e nos indivíduos constitui-se em forte evidência de que estas mudanças rítmicas na

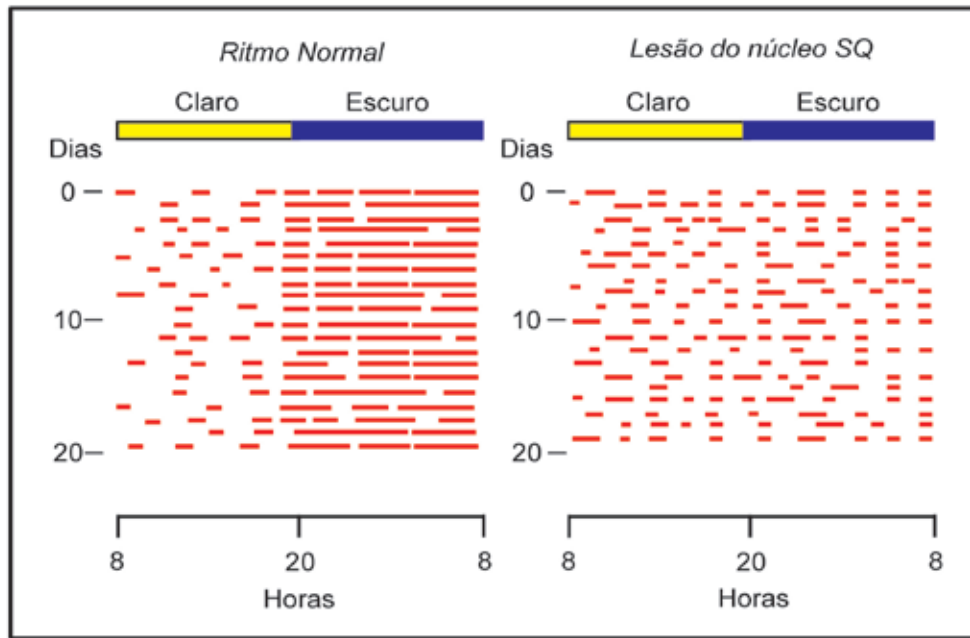


Fig. 12.11- Função reguladora do núcleo supraquiasmático (SQ) sobre os ritmos biológicos do animal. Esquerda: ritmo de 24 h normal de um rato. O animal apresenta maior atividade à noite. Direita: Após lesão do núcleo supraquiasmático o ritmo desaparece completamente. As linhas cheias indicam o período em que o rato está se movimentando em uma roda de atividade. A atividade de cada dia está representada sequencialmente de cima para baixo. Assim, cada linha do gráfico indica a atividade dos animais no período de 24 h. Períodos de atividade e repouso (espaços em branco) estão distribuídos ao longo do dia. A quantidade de sono e alerta não varia significativamente quando o núcleo supraquiasmático é lesado, mas um ritmo normal de 24 horas com a alternância característica de sono e vigília é perdida.

atividade dos sistemas fisiológicos desempenham importante papel na adaptação do indivíduo a seu meio. Se por um lado parece claro que a vantagem desse processo deriva da otimização do gasto de energia e do comportamento em vista das alterações no meio externo, por outro lado não se conhece bem a origem dos indutores ou dos fatores que promovem a ritmicidade diurna. Assim, a pergunta mais comum neste caso é se estas variações diurnas em diversas funções fisiológicas refletem alterações externas do ambiente, ou seja elas são geradas exogenamente ou são resultado de processos endógenos em antecipação às alterações exógenas. A resposta pode estar associada à persistência de uma ritmicidade diária, isto é circadiana, na ausência de eliciadores exógenos. Além disso, uma periodicidade diferente de 24 horas fornece evidências consistentes de que o organismo possui geradores desta ritmicidade circadiana que não é um reflexo passivo de influências externas (Fig. 12.9).

A periodicidade das funções no organismo é ditada por processos endógenos próprios—os cha-

mados *zeitgebers* (osciladores ou sincronizadores que fornecem indicações ou sinalizações temporais). Existem várias evidências de que o núcleo supraquiasmático é um forte candidato para funcionar no cérebro como um “gerador” desta ritmicidade circadiana. O principal *zeitgeber* endógeno é, presumivelmente, o núcleo supraquiasmático do hipotálamo (Fig. 12.10). Os resultados de trabalhos em ratos que sofreram lesão deste núcleo dão suporte a esta idéia. Animais com esta lesão perdem a ritmicidade de vários parâmetros fisiológicos como a liberação de corticóides, alimentação e atividade locomotora (Fig. 12.11). Neste particular, é importante mencionar que evidências de que este núcleo recebe projeções que se originam dos tratos óticos fortalecem a idéia de que as informações relativas ao ciclo claro-escuro que chegam da retina são transmitidas por estas fibras ao núcleo supraquiasmático, de forma a permitir os ajustes ou sincronismo de funções biológicas pelas sinalizações exógenas de claro-escuro determinando o ciclo de 24 horas. Na ausência dos indicadores ou

zeitgebers exógenos, o período dos ritmos circadianos humanos é um pouco mais longo do que um dia; 24,5 a 25,5 horas (Fig. 12.9). A duração do período circadiano varia de espécie para espécie e, em um menor grau, entre indivíduos de uma mesma espécie. Assim a ritmicidade circadiana de várias de nossas funções fisiológicas dependem de uma sincronização dos osciladores internos e externos. Sincronizar com um ciclo ambiental de 24 horas resulta em um mecanismo diário de ajuste (resetting) em resposta ao sinal do *zeitgeber* ambiental. Por exemplo, um indivíduo com um período de 25 horas necessita de uma correção de uma hora por dia para sincronizar com o dia de 24 horas. Os nossos “relógios internos” utilizam-se dos indicadores externos para promover seus ajustes e regular determinadas funções, como ocorre com certos animais que utilizam o sol como bússola para sua orientação. Assim, se o indicador de tempo externo for deslocado para frente ou para trás — como, por exemplo, se houver um avanço de fase em decorrência de um voo para o Oriente ou um atraso de fase devido a um voo para o Ocidente — os

sistemas circadianos precisarão de vários períodos, principalmente quanto aos avanços de fase, para reaver a sua posição de fase normal com relação ao indicador de tempo. As várias funções diferenciam-se, neste caso, quanto ao tempo necessário para a sincronização. Isto explica a fadiga e o humor disfórico que se observam após voos que percorrem longas distâncias. Problemas similares podem ocorrer em trabalhos com mudanças de turno, como os dos plantonistas em serviços de urgência, que também promovem perturbações nos ritmos biológicos.

As implicações fisiológicas e clínicas destes ritmos incluem a probabilidade de que a resposta a drogas varie com a hora do dia, a resposta ao estresse ambiental varie ao longo do dia e que os parâmetros biológicos também mudem de acordo com o horário em que suas medidas são feitas. A cronobiologia pode auxiliar na decisão do melhor horário para a realização de uma cirurgia ou quando certos medicamentos psicotrópicos ou analgésicos podem ser administrados com maior sucesso.

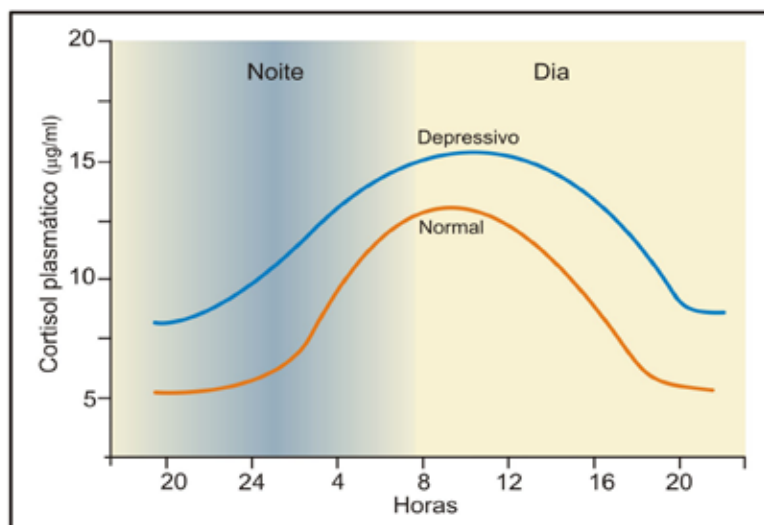


Fig. 12.12 - Variação diária da concentração plasmática de cortisol durante as 24 horas do dia (linha vermelha) em indivíduos normais. Em pacientes com depressão a concentração plasmática de cortisol é elevada ao longo do dia com algum declínio à noite. A atividade de outros hormônios, como o hormônio do crescimento e a prolactina, também varia ao longo do dia. Temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e diurese são outros parâmetros fisiológicos que também são regulados pelo ciclo claro-escuro.

12.7. DISTÚRBIOS AFETIVOS

Os distúrbios afetivos caracterizam-se por respostas afetivas alteradas e/ou exageradas, de caráter persistente e progressivo aos eventos da vida cotidiana. A classificação atual do DSM-IV considera a doença com componentes psicológico e biológico e a divide em dis-

túrbios depressivos e bipolares. O primeiro caso compreende a depressão maior (que pode ser melancólica e com aspectos psicóticos) e a distímia (duração maior que dois anos). Os distúrbios bipolares incluem períodos de mania intercalados com períodos de depressão. Uma característica

diferencial destes túrbios é a tendência ao suicídio observada nestes pacientes. Cerca de 2% a 3% da população em geral apresenta algum tipo de distúrbio afetivo

Uma contribuição importante dentro do campo da cronobiologia ocorreu recentemente com o surgimento da hipótese que associa a depressão a um distúrbio de avanço de fase, evidenciado pelo despertar muito cedo, com perda da fase final do sono e perturbações neuroendócrinas. A latência do primeiro episódio de sono REM está, no entanto, reduzida, indicando que mesmo com a diminuição do tempo total de sono, o sono REM está particularmente ativado nesta condição. A observação de que o lítio e certos antidepressivos reduzem o tempo de sono REM suscitou a hipótese de que a supressão desta fase do sono pudesse ser eficaz no tratamento da depressão. De fato, tem sido observado em ensaios clínicos que a privação de sono tem se mostrado eficaz na remissão dos sinais e sintomas da depressão maior.

De importância para este tópico são os relatos acerca de um grupo de pacientes que apresentam um distúrbio afetivo sazonal, também chamado de distúrbio sazonal do humor, que costuma ocorrer no inverno, caracterizado pelo aparecimento de fadiga, excesso de sono, aumento do apetite e depressão. Este distúrbio apresenta alta incidência em mulheres jovens, na faixa dos 20 anos, mas pode também aparecer em algumas crianças com problemas escolares. De particular interesse nesse contexto são as evidências experimentais de que alterações no ciclo claro-escuro, por exposição prolongada à luz artificial no espectro dos raios ultravioleta, pode ser benéfico no tratamento desta condição. Como já destacado anteriormente, os pacientes com depressão não apresentam o ciclo circadiano normal do cortisol, glicocorticóide secretado pelo córtex suprarrenal (normalmente, os seus níveis séricos estão elevados pela manhã e diminuem no decorrer do dia). Nestes pacientes, os níveis plasmáticos de cortisol estão elevados durante a maior parte do período de 24 h, com uma pequena diminuição entre 20:00 h e 2:00 h da manhã (Fig. 12.12).

12.8. BIBLIOGRAFIA

1. Ashton H. Brain systems disorders and psychotropic drugs. Oxford: Oxford University Press, 1987.
2. Craig AD. Human feelings: why are some more aware than others? *Trends in Cognitive Sciences*, 8: 239-241, 2004.
3. Crick F, Mitchison C. The function of dream sleep. *Nature*, 304: 111-114, 1983.
4. Gazzaniga MS. The cognitive neurosciences. Massachusetts: The MIT Press, 1995.
5. Horne JA, Wilkinson S. Chronic sleep reduction: daytime vigilance, performance and EEG measures of sleepiness, with particular reference to 'practice' effects. *Psychophysiology*, 22: 69-78, 1985.
6. Jouvet M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, 163: 32-41, 1969.
7. Kaplan HI, Sadock BJ. *Compêndio de psiquiatria*. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda., 1990.
8. Karli P. Complex dynamic interrelations between sensorimotor activities and so-called behavioural states. Em: Bandler R (Ed). *Modulation of sensorimotor activity during alterations in behavioural states*. New York: Alan R. Liss Inc., pp. 1-31, 1984.
9. Luria AR. *Fundamentos de neuropsicologia*. São Paulo: Editora da USP, 1981.
10. Marques N e Menna-Barreto L. *Cronobiologia: Princípios e aplicações*. São Paulo: EDUSP, 3ª edição, 2003.
11. Mecacci L. *Conhecendo o cérebro*. São Paulo: Editora Nobel, 1987.
12. Owen AM. Disorders of consciousness. *Annual New York Academy of Sciences*, 1124: 225-238, 2008.
13. Rechtschaffen A, Siegel J. Sleep and dreaming. Em: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Eds). *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill, 4ª edição, pp. 936-947, 2000.
14. Schmidt RF. *Neurofisiologia*. São Paulo: E.P.U. - EDUSP, 1979.
15. Sperry RW. Hemisphere disconnection and unity in conscious experience. *American Psychologist* 23: 723-733, 1968.
16. Timo-Iaria C, Valle AC. On the functional role of consciousness. *Ciência e Cultura*, 47: 221-234.
17. Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness: an update. *Annual New York Academy of Sciences*, 1124: 239-261, 2008.

Índice Remissivo

A

- Acasalamento 67, 68
- Acatisia 62
- Aceleração
 - angular 48
 - linear 48
- Acetilcolina 25, 27, 38
- Achatamento afetivo 193, 194
- Acidentes vasculares cerebrais 116
- Ácido clorídrico 124
- Acinesia 196
- ACTH 229
- Acupuntura 152
- Adenilciclase 67, 88
- Adenoipófise 110, 123, 124
- Adipsia 84
- Adrenalina 90
- Afagia 84, 92, 93
- Afásias
 - anômica 210
 - de Broca 201, 202, 207, 208, 209, 210, 211
 - de condução 208, 201, 210
 - de Wernicke 201, 202, 207, 208, 209, 210, 211
 - motora 201, 208, 210, 211
 - sensorial 211
- Agnosias 84
- Agorafobia 141, 92
- Agressão defensiva 133
- Ajustes neuroendócrinos 68
- Ajustes posturais 94, 159
- Alegria 206
- Alerta 114, 159, 216, 223, 225, 227, 230
- Alodinia 150
- Alostasia 131
- Alucinações 193
- Aminoácidos excitatórios 86
- Amital sódico 204
- Amnésia
 - anterógrada 105, 128
 - retrógrada 105, 107
- AMPC 157
- Analgesia
 - espinal 157
 - não-opiíde 157
 - supra-espinal 157
- Analgesia espinal 157
- Analgesia supra-espinal 157
- Anfetamina 83
- Angiotensina 45, 142
- Angiotensinogênio 45
- Animal
 - vagotomizado 74
 - descerebrado 45
 - descorticado 45
- Anorexia 95
- Ansiedade
 - antecipatória 211
 - estado 142
 - normal 142
 - patológica 142
 - secundária 142
 - traço 140
- Anticorpos 140
- Antidepressivos tricíclicos 141
- Antítese 122
- Aplísia 107, 109, 124
- Apoplexia 122
- Aprendizagem
 - associativa 102
 - não associativa 102, 103
- Aprosódia 211
- Aqueduto
 - Sylvius 74
- Aracnoidite 10
- Arcos reflexos 58, 167
- Área
 - de Broca 49
 - pré-tectal anterior 116
 - tegmental de Tsai 141
- Área pré-óptica medial do hipotálamo 149

Áreas

- Brodmann 182
- somestésicas 183
- Área sexualmente dimórfica 75
- Área tegmental ventral 194
- Área tegmental ventral de Tsai 196
- Área V2 167
- Arquicórtex 15
- Atenção
 - direção 167, 168
 - seleção 167, 168

B

- Baço 123
- Bancos de memória 99
- Barbitúricos 170, 204
- Bard 128
- Barorreceptores 92, 14, 134
- Benzodiazepínicos 90, 126
- Beta-alanina 37
- Bicuculina 134
- Bleuler 193
- Bliss 106
- Bolles 153
- Bomba de sódio 31
- Bradicinesia 62
- Brenda Milner 192
- Broadbent 172
- Broca 201, 202, 207, 208, 209, 210, 211
- Brodmann 203, 208
 - 23 a 35 139
 - área 4 52
- Brônquios 62
- Brugger 94
- Bulbos olfatórios 123
- Bulimia 94
- Butirofenona 139

C

- CA1 107
- CA3 107
- Caixa de vai-e-vém 101
- Cannon 128
- Cápsula interna 4, 15, 47
- CCK. Ver Colecistocinina
- Célula de Renshaw 4, 69

Células

- de Leydig 69, 71
- gigantes de Betz 68
- justaglomerulares 93
- transmissoras da dor 152
- Cérebro isolado 70
- Cérvix uterino 4
- Changeux 185, 187, 197
- Chimpanzés 35
- Ciclo menstrual 121
- Circuito
 - de Papez 129
 - arterial 35, 87
- Citoarquitetura 61, 58
- Citocinas 131
- Claustro 4, 134
- Clorpromazina 89
- Colecistocinina 49
- Colículo inferior 134, 60, 61
- Colículo superior 3
 - orientação 231
- Colina acetiltransferase 74
- Colite ulcerativa 127
- Comissura anterior 32
- Comisura anterior 25
- Complexo amigdalóide 58, 73
- Complexo talâmico 7, 100
- Componentes da dor
 - aversivo-cognitivo-motivacional 151
 - fásico 150
 - reacional 151
 - tônico 150, 151
- Compulsões 28
- Concentração 28, 227, 231
- Concordância 28
- Condicionamento
 - clássico 142
 - operante 131, 135, 136, 138, 141
 - pavloviano 121
- Condução axônica 60
- Conflito 126
- Congelamento
 - condicionado 101
 - incondicionado 128
- Constricção pupilar 4
- Contato sináptico
 - axo-axônico 28
 - axo-axônico 28
 - axo-dendrítico 28
 - axo-somático 28

neuroefetor 28
 Convulsões 68
 Coreia de Huntington 68
 Corno intermédio-lateral 73
 Cornos dorsais 116
 Cornos ventrais 108
 Corpo caloso 218, 219, 220, 221, 226
 Corpo lúteo 135, 139
 Corpos mamilares 135, 138
 Corte 68
 Córtex
 entorrinal 187, 188, 189
 límbico 148, 149, 189
 orbitofrontal 191, 124, 152
 parieto-têmporo-occipital 123, 125, 124
 pré-frontal 123
 pré-motor 121
 Cortisol 232, 231
 Cronobiologia
 ciclo claro-escuro 228, 229, 230, 232
 osciladores 230
 sincronizadores 230
 sono-vigília 219, 228, 229
 zeitgeber 228, 230

D

Darwin 121, 122, 134
 Decussação das pirâmides 52, 54
 Defecação 133, 138, 141
 Deficiência mental 116
 Densidade populacional 76, 32, 33, 111, 62
 Dependência física 157
 Depressão homossináptica 109, 78, 13, 62
 Descartes 215
 Desnutrição 206
 Despolarização 31, 68, 74
 Dessensibilização 153
 DHDA 176
 Dietilestilbestrol 75, 60
 Diferenciação sexual 72
 Dimorfismo sexual 68, 196
 Discinesia tardia 196, 10
 Disestesia 161
 Disforia 157
 Distração 153
 Distúrbio do

estresse pós-traumático 160
 Distúrbios
 “extrapiramidais” 60
 DNA 215
 Doença
 de Wilson 227
 Doença de Parkinson 3, 141, 142
 DOPA 37
 Dopamina beta-hidroxilase 161
 Dor
 central 151
 do membro fantasma 162
 facial 161
 lombar 161
 talâmica 134
 Dor (tipos de)
 fisiológica 161
 nociceptiva 37
 Drenagem venosa 141
 DSM-IV 135
 ansiedade 141
 ansiedade generalizada 141
 distúrbio afetivo sazonal 232
 distúrbios depressivos 231
 panico 140
 Dualismo 215

E

Eccles 192, 197
 Edema neurológico 202
 Pedúnculos cerebelares 11
 EEG
 complexos K 224
 ondas alfa 224
 ondas delta 224
 ondas PGO 226, 227
 Efeito
 dipsogênico 172
 Stroop 117
 Egocentrismo 126
 Eixo hipotálamo-hipofisário 31
 Eixo hipotálamo-hipofise-gônadas 89
 Eletrotono 28
 Embotamento emocional 230
 Encefalinas 11, 124, 101
 Encéfalo isolado 93

Epitálamo 105
Equilíbrio hidroeletrolítico 69
Escala evolutiva 20, 217, 227
Espaço subaracnóide 77, 131
Espermatozóides 85
Espiperona 101
Esquiva
 ativa 101
 inibitória 101
Estados motivacionais 154 161
Estágio de resistência 157
Esteróides anabolizantes 121
Estimulação da coluna dorsal 133
Estimulação nervosa transcutânea 182
Estímulos proprioceptivos 121
Euforia 126

F

Facilitação heterossináptica 107, 110, 111
Falsa raiva 138
Fanselow 115
Fascículo arqueado 201, 202, 207, 208, 210, 211
Fases do comportamento alimentar
 absortiva 88, 89
 cefálica 88
 dinâmica 84, 147
 estática 84
 pós-absortiva 88
Feixe prosencefálico medial 13, 27
Fenfluramina 90
Fenilalanina 117
Fenilalanina hidroxilase 117
Fibra
 dento-talâmica 27
 A-beta 148
 A-delta 147
 amielínicas 27
 córtico-reticulares 169
 córtico-tectais 57
 finas 151
 grossas 152, 57, 83, 84
 mielínicas 61
 palidais GABAérgicas 48, 49
 Purkinje 47, 147
 tipo C 56, 48
 trepadeiras 68
Fllúor 18, 123
Fluxo sanguíneo cerebral regional 74, 141, 142
Fobia social 83
Fome 48, 106, 206, 216
Forame
 Luschka 18
 Magendie 18
Formação reticular 68
Fórnix 111
Fosfatases protéicas 107
Fosforilação 141
Freud 130
FSH 69

G

GABA 38, 40. 136
Gaguez 209, 211
Gânglios 6, 10, 18
Gânglios simpáticos
 paravertebrais 18
 pré-vertebrais 181, 13
Gauss 194
Geschwind 204, 208, 210, 211
Giro
 de Heschl 128
 pós-central 11, 187, 188
 pré-central 10, 182
 pré-frontal 116
 de Heschl 204
 do cíngulo 149
 supra-caloso 3
Glândulas
 pineal 70
 exócrinas 27
 mamárias 122
 salivares 27
 sexuais 68, 69, 70, 71, 77, 78
 sudoríparas 123
 supra-renal 27
Glia
 astrócitos 27
 células de Schwann 27
 macróglia 27
 micróglia 27

oligodendróцитos 27
 Glicina 123
 Glicocorticóides 68
 Glicogênio 93, 151
 Glicogenólise 88
 Glicose plasmática 75
 Globo pálido 122, 134, 135, 143
 Glomérulos renais 93
 Glucagon 88
 Graeff 137

H

Habituação 102, 103, 106, 112, 175
 HAD 92, 93, 94. Ver Hormônio antidiurético
 Hall 125
 Hampson 73, 108
 Hebb 108
 Hematúria 78
 Hemibalismo 11
 Hemiplegia 56, 12, 84
 Hemisférios cerebrais
 cérebro dividido 218, 219, 221, 226
 especialização 167, 168, 187, 211, 219
 Hidrocefalia 123, 90
 Hidrocortisona 142
 Hiperatividade autonômica 61
 hipercinesia 84
 Hiperfagia 32, 12
 hiperpolarização 12, 76
 Hipersexualidade 127, 75
 Hipertensão arterial 152
 Hipnose 61
 Hipocinesia 68
 Hipófise anterior 93, 76
 Hipotálamo
 lateral 69, 70
 periventricular 92
 supraventricular 48, 68
 ventrolateral 140
 ventromedial 68, 69, 70, 71, 72
 Hipotonia 78
 HL. Ver Hipotálamo: lateral
 H.M. 106
 Homeostase 11, 93
 Homeostase populacional 68
 Homeostasia 68
 Homúnculo 183
 Hormônio

antidiurético 92, 93
 do crescimento 68
 estimulante da tireóide 124
 estrógeno 68
 folículo estimulante 68
 gonadotróficos 124
 luteinizante 67
 melanócito estimulante 92
 melatonina 124
 testosterona 158
 HVM. Ver Hipotálamo: ventromedial

I

ICSH 69
 Imagem cerebral 19
 Inanição 84
 Índice de encefalização 184, 185
 Informações
 aquisição 99
 armazenamento 99, 106, 112, 116
 evocação 99, 116, 88, 89
 recuperação 99, 106, 99
 retenção 99, 88
 Ingvar 190, 197
 Inibição
 de Guthrie 117
 de Renshaw 83
 do Ritmo Alfa 174
 Inibidores da monoaminoxidase 142
 Ínsetívoros 184, 185
 Insulina 67, 104, 228
 Integração humoral 77
 Inteligência 100, 204
 Interação social 54
 Interferência retroativa 104
 Isótopos radioativos 127
 Izquierdo 106

J

Jacobsen 188, 191
 James 61, 105, 126, 127
 Jasper 182
 Joelho do corpo caloso 4

K

Kandel 100, 103, 109, 111, 118
Klüver e Bucy 138
Kornhuber 192
Korsakoff 106
Kraepelin 193

L

Lâmina medular lateral 3
Lange 126, 127, 128
Lashley 99
LeDoux 118, 137, 143
Lemnisco trigeminal 86
Leptina 90
Lesões do
 hipocampo 99, 68, 99
 hipotálamo ventromedial 83, 99, 140
 nervos trigêmeos 86
 “trato piramidal” 11, 54
Leucócitos 124
LH 68, 69
Libido 71
Ligantes opióides endógenos 73, 123, 158, 196
Lindsey 128
Linguística 202, 204, 206, 207, 208
Líquor 10
Lobo
 flóculo-nodular 48
 frontal 90, 118
Localização espacial 99
locus coeruleus 106, 135, 136, 227
LSD 223
Long term potentiation 107
LTP 108

M

Mácula densa 93
McEwen 131
McNaughton 118, 135, 143
Mecanismos GABAérgicos 134
Medidas etológicas 126
Medo
 condicionado 122, 123, 135, 137, 138
 condicionado contextual 137
 incondicionado 101, 125, 133, 138, 155, 154, 157

Medula espinal 8, 10
 canal medular 7
 corno intermédio-lateral 4
 corte transversal 3
 lâminas 104, 106, 110, 112
 segmentos sacrais 71, 104
Meio hormonal perinatal 88
Melzack 151, 160, 162

Memória

 consolidação 105, 114
 declarativa 104, 105, 114
 de procedimento 104
 executiva 105
 explícita 104, 105, 108
 implícita 104, 107
 não declarativa 104, 115
 operacional 104
 semântica 104
 sensorial 104
 working memory 104

Meninges

 aracnóide 3
 dura-máter 3
 pia-máter 3

Mente 215, 222

Mescalina 223

Metabolismo celular 89, 133

Metabolismo glicídico 115

Micção 131, 159, 163, 140

Microeletrodos 99

Miczek 159

Midazolam 160

Milner 99

Miose 157, 151, 152

Modelo

 perceptivo-defensivo-recuperativo 124

Modificação do comportamento 152

Morfina 160, 184

N

Neocerebelo 55, 56, 57

Neocórtex 36, 37

Nernst 30

Nervo

 espinal 4, 12, 13
 glossofaríngeo 93
 vago 93, 141

Nervos cranianos 3, 8, 11

Neuro-hipófise 7, 39
 Neurônios
 pré-ganglionares 39
 Neurônios convergentes 147
 Neuropatia pós-herpética 161
 Neuropeptídios 37, 196
 Neurose de ansiedade 141
 Neurotensina 39
 Núcleo
 dorsal da rafe 37
 mediano da rafe 48
 acumbens 141
 basal de Meynert 11, 59, 60
 cuneiforme 56, 59
 denteado 56
 emboliforme 48
 fastigial 56
 gigantocelular 155
 globoso 59
 grácil 48
 intralaminares 227
 lenticular 56
 magnocelular 155
 neo-estriado 56
 reticularis gigantocellularis 156
 rubro 59
 subtalâmico de Luys 48
 supraquiasmático 229, 230
 tegmental lateral do mesencéfalo 171
 tegmental ventral 59, 114, 115
 túberoinfundibular 194
 emboliforme 155

O

Obesidade 83, 84, 87, 94, 95, 133
 Obesidade hiperplástica 94
 Obesidade hipertrófica 94
 Obsessões 142
 Olds 140
 Ondas
 expectativa 175
 lentas 224, 227
 PGO 226, 227
 Opióides endógenos 116
 Organização Mundial da Saúde 68
 Orientação espacial 92
 Osmorreceptores 71
 Ovariectomia 67

Ovários 67

P

Paleocerebelo 55, 56, 57
 Paleo-estriado 17, 59
 Para-clorofenilalanina 159, 227
 Pavlov 100, 101
 Pavor 134
 PCPA 159
 Pedúnculos cerebrais 9
 Pellets 75
 Penfield 52, 55, 212
 Pentapeptídios 158
 Pentobarbital 134
 Perda auditiva seletiva 3
 Peroxidase 105
 Phineas Gage 191, 191
 Picrotoxina 115, 30
 Piloereção 53, 191
 Pirâmide 52, 90, 113, 86
 Placidez 100
 Plasticidade cerebral 29
 Plexo pélvico 39
 Pneumoencefalograma 39, 86, 59
 Pobreza de linguagem 194
 Polipeptídio intestinal vasoativo 38
 Poluição 131
 Potenciais evocados promediados 175
 Potencial
 ação 30
 equilíbrio 32
 limiar 29
 membrana 29
 repouso 75
 Prazer 47, 130, 188
 Predominância cerebral 39
 Pró-dinorfina 39
 Pró-encefalina 68
 Progesterona 68
 Prolactina 67
 Prole 39
 Pró-opiomelanocortina 111
 Propranolol 126, 121, 135
 Prostaglandina 147
 Proteína cinase C 59
 Psicobiologia 70
 Psicologia freudiana 130
 Psicose maníaco-depressiva 227

Psicoterapia 162
Puberdade 101

Q

Quiasma ótico 219, 229

R

Raios X 20
Raiva 121, 127, 132, 133, 138
Reação de alarme 131
Reação de defesa 110, 134
Reação pseudo-afetiva 138
Reações distônicas agudas 62
Reações psicomotoras 121
Receptor
 muscarínico 35
 nicotínico 39
 somato-dendrítico 40
Receptores
 articulares cervicais 48
 dos órgãos do equilíbrio 48
 extenso-receptores 46
Receptores dopaminérgicos
 subtipo D2 196
Receptores
 GABAérgicos 47, 135
 Muscarínicos 35
 Nicotínicos 39
Receptores opióides
 μ 157
 κ 157, 158
 Δ 158
Recompensa 140
Reconhecimento de faces 168
Redmond 227
Reduccionismo 215
Reflexo
 proprioceptivo bineuronal 47
 cremastérico 50
 cutâneo-abdominal 68
 flexor 92
 mucoso 92
 plantar 67
 plurineuronal 88
 polissináptico 62

Reflexos genitais 68
Reforçadores 121
REM 223, 224, 225, 226, 227, 232
Renina 155
Reprodução 65
Retroalimentação 196

S

Saciedade 83, 84, 88, 89, 90
SARA 169
Schachter 87, 107
Schaffer 107, 15
Scoville 99
Sedação 157
Seios carotídeos e aórticos 93
Selye 131
Sensibilidade vibratória 7
Sensibilização 109
Septo pelúcido 85, 86
Serotonina 196
Servomecanismo
 consumo de alimento 85
 elementos controladores 77
 modelo hipotético 85
 ponto de equilíbrio 85, 90, 55
 set point 52, 85
 sinais de feedback 85
 sistemas de controle 85
Síndrome
 Klüver-Bucy 90, 38, 117
 Down 46, 13, 92
 parkinsonóide 62
Sistema
 córtico-espinal 133, 134, 135, 137, 138
 motor alfa 72, 141
 cerebral aversivo 15, 121, 122
 cerebral de recompensa 133
 de inibição comportamental 140, 139
 endócrino 133, 139
 linfático 92
 mesocortical 123, 194, 195, 196
 mesolímbico 139, 194, 195, 196
 motivacional da dor 154
 motivacionais do medo 154
 porta-hipofisário 139
 septo-hipocampal 11, 169, 117
 túbulo-infundibular 35, 194
Sistema ativador reticular ascendente 35, 114.

Sistema multifatorial 194
 Sistema nervoso
 parassimpático 114, 139
 simpático 128, 157
 somático 94
 Sistema reticular descendente 169
 Sistema de busca e leitura de informações 104
 Skinner 101
 Snyder 157
 Sobrecarga alostática 127
 Somatotopia 148
 Somatotrófico 104
 Sono
 dessincronizado 174, 224
 não-REM 223, 224, 226
 ondas beta 224
 privação 152, 151, 232
 REM 223, 224, 225, 226, 227, 232
 sincronizado 174
 Sperry 219
 Squire 131
 Stria terminalis 59, 124
 Substância cinzenta periaquedutal
 dorsal 121, 128, 136, 142
 ventral 121, 128, 136, 142
 Substância gelatinosa 151

T

Tartamudez 211
 tato epicrítico 3
 Taurina 37
 Técnica de
 biofeedback 162
 relaxamento 162
 Temperatura corporal 19, 10, 70, 224, 229
 Teoria
 adaptação geral 131
 ativação de Lindsey 128
 Cannon-Bard 123
 centralista 83
 cognitivo-fisiológica 127
 da comporta 147
 James-Lange 127, 129
 Papez 128
 periferalista 83
 seleção precoce 172
 seleção tardia 172
 Terceiro ventrículo 54

Teste
 biofeedback 67
 campo aberto 125
 conflito 211
 dicótico 171
 do campo aberto 126
 promediação 175
 Reação de Orientação 171, 124
 Resposta galvânica da pele 125
 Stroop 172
 Testículos 72, 135
 Testosterona 125
 Teto mesencefálico 125, 69, 70
 Tetraplegia 117
 Tireóide 26
 Tomografia computadorizada 50
 Tomografia de emissão positrônica 31
 Tranquilizantes menores 124
 Transporte
 ativo 34
 axoplasmático 32
 retrógrado 135
 Trato
 antero-lateral 149
 córtico-espinal anterior 48
 córtico-espinal lateral 49
 córtico-espinal lateral, 49
 fastígio-bulbar 54
 neo-espinotalâmico 148
 olfatório 54, 148
 paleo-espinotalâmico 148
 prosencefálico medial 36
 retículo-espinal 62
 vestíbulo-espinal 58
 “piramidal” 73, 140
 Tremor de Repouso 69
 Tremores 196
 Tremor intencional 93
 Triptofano hidroxilase 129

U

Úlcera duodenal 127
 Úlceras 124, 131
 Útero 70, 56, 124
 Utilidade dos hábitos 121, 122
 Úvula 55

V

Vasopressina 13

Veias pulmonares 93

Via

colateral de Schaffer 107

córtico-nuclear 60, 62, 56

estriado-nigral 52, 55

extrapiramidal 50, 52, 60

nigro-estriatal 89

paleo-espinotalâmica 149

tálamo-cortical 52

Vias

córtico-estriatais 56

dopaminérgicas 86, 139, 141, 176, 195

nigro-estriatais 89

noradrenérgicas 89, 134, 135

“piramidais” 59, 86, 89, 90

rubro-espinais 113

serotoninérgicas 139, 155, 158, 159

Vigilância 216

W

Wall 151, 160, 162

Ward 72, 79

Willis, polígono de 19

Wynne-Edwards 76

X

Xenônio 20

Xerostomia 125

Z

Zeitgebers 229

Zona incerta 12